

Deu no Guide!
Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Deu no Guide!
Esquizofrenia

Deu no Guide!
Transtorno obsessivo-compulsivo

Deu no Guide!
Transtorno bipolar

Artigos satélites:

Depressão difícil de tratar: novas fronteiras no diagnóstico e intervenção

Cérebro conectado: anamnese na era digital e efeitos na neuroplasticidade



10



Aproveite tudo da
família BIPP



Sumário

Deu no *Guide*!

Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade

Pág. 4

Deu no *Guide*!

Esquizofrenia

Pág. 9

Deu no *Guide*!

Transtorno obsessivo-compulsivo

Pág. 14

Deu no *Guide*!

Transtorno bipolar

Pág. 17

Artigos satélites

Depressão difícil de tratar: novas fronteiras no diagnóstico e intervenção

Pág. 22

Cérebro conectado: anamnese na era digital e efeitos na neuroplasticidade

Pág. 27



Não deixe de conferir os cursos da BIPPzine!

Nota editorial

Caros leitores,

É com grande satisfação que apresentamos a 10ª edição da BIPPzine, uma revista dedicada à divulgação científica na área de neurociências. Ao longo de nossas edições, buscamos conectar conhecimento científico à prática clínica, contribuindo para o avanço na compreensão e no cuidado em saúde mental.

Nesta edição especial, temos a honra de destacar o Masterclass de Atualização Terapêutica 2024, um evento híbrido que ocorreu entre os dias 15 e 17 de agosto no Wyndham Hotels & Resorts, São Paulo. Esse evento de grande relevância contou com a participação de especialistas renomados, público presencial e *online*, consolidando-se como um dos marcos no calendário científico da área.

Dessa forma, um dos destaques dessa edição da BIPPzine engloba a série de palestras apresentadas durante o Masterclass 2024, intitulada "Deu no *Guide*". Essa série tem como propósito trazer uma abordagem objetiva e prática sobre os principais pontos das diretrizes de tratamento internacionais, contribuindo diretamente para a atualização profissional e a tomada de decisões clínicas baseadas em evidências. Para esta edição selecionamos quatro tópicos de grande relevância desta série de palestras: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, Esquizofrenia, Transtorno obsessivo-compulsivo e Transtorno bipolar. Celebramos com orgulho este marco de 10 edições da BIPPzine.

Essa trajetória só foi possível graças à colaboração de nossos parceiros, ao engajamento de nossos leitores e ao trabalho de uma equipe comprometida com a excelência científica. A todos vocês, nosso mais sincero agradecimento. Estamos entusiasmados com o que o futuro nos reserva e ansiosos para este 2025 que se inicia repleto de novidades, mantendo nosso compromisso com a divulgação científica de qualidade aplicada à prática clínica. Que esta edição inspire reflexões, aprendizados e novas possibilidades no campo das neurociências.

Boa leitura!

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 3, Nº 10 - 2025
ISSN (digital): 2965-2960 • ISSN (impressa): 2965-0313
DOI: 10.70473/Bipp10-25.2965-2960

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 Picolo 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.*

18619_BIP_BRA_v4_IPA



Aproveite tudo da família BIPP



©2025 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



Deu no *Guide!*

Transtorno de déficit de atenção/ hiperatividade

Texto baseado na palestra “Deu no *Guide!* Manejo do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em 2024”, ministrada pelo Prof. Dr. Daniel Vasques (CRM-SP 105.210, RQE 34.478 – Psiquiatria), durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024.

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno neuropsiquiátrico de interesse crescente, impulsionado por sua maior representação em mídias e discussões sobre saúde mental.¹ Esse transtorno é atualmente reconhecido como uma condição de curso vitalício que afeta não apenas crianças, mas também adolescentes e adultos, o que contribui para uma compreensão mais ampla de seus sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade.^{2,3} Sua visibilidade crescente auxilia na desmistificação do transtorno e evidencia sua complexidade, frequentemente associada a comorbidades como ansiedade e depressão, que desafiam o manejo clínico.⁴

O TDAH é definido por um padrão crônico de desatenção, hiperatividade e impulsividade, que compromete o desempenho acadêmico,

ocupacional e social, sendo identificado ainda na infância e muitas vezes persistindo na vida adulta.^{2,5} Estudos mostram que o TDAH afeta significativamente domínios cognitivos e comportamentais, e a ausência de tratamento adequado pode levar a desfechos adversos em longo prazo, incluindo baixa autoestima, dificuldades acadêmicas e aumento do risco de comportamentos perigosos.^{6,7} Esses impactos sublinham a importância de estratégias de intervenção precoce e contínua para reduzir as consequências negativas associadas ao transtorno.⁶

Diagnóstico do TDAH

O diagnóstico do TDAH é baseado nos critérios estabelecidos pelo *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 5ª ed. (DSM-5).⁵

Crianças e adolescentes abaixo de 17 anos de idade devem apresentar seis ou mais sintomas de desatenção e/ou seis ou mais sintomas de hiperatividade/impulsividade que persistam por pelo menos seis meses e sejam inadequados para o nível de desenvolvimento.⁵ Em adolescentes a partir de 17 anos de idade e adultos, o número mínimo de sintomas é reduzido para cinco em cada domínio.⁵ Além disso, os sintomas devem estar presentes em dois ou mais ambientes (casa, escola, trabalho) e impactar o funcionamento social ou ocupacional.⁵



A avaliação diagnóstica do TDAH requer uma análise clínica abrangente, que inclui histórico médico e observações comportamentais, e pode envolver o uso de escalas específicas conforme a faixa etária, como as escalas de Conners e Vanderbilt para crianças, e a *Wender Utah Rating Scale* (WURS) e a *Conner's Adult ADHD Rating Scale* (CAARS) para adultos.⁸⁻¹¹ Além disso, a identificação de comorbidades, incluindo ansiedade, depressão e transtornos de aprendizagem, é crucial para delinear um plano de tratamento eficaz e individualizado.¹²

Abordagem terapêutica: intervenções comportamentais e psicossociais

O manejo do TDAH deve seguir uma abordagem multidisciplinar que envolva médicos, psicólogos, educadores e familiares.¹³ Em crianças

pré-escolares, o tratamento inicial é focado em intervenções comportamentais, como o treinamento de pais em manejo comportamental.¹⁴ Além disso, a combinação de intervenções comportamentais em sala de aula e terapias comportamentais baseadas em evidências é fundamental para crianças em idade escolar.^{15,16}

O suporte educacional, incluindo a implementação de Planos de Educação Individualizados (PEI), pode ser necessário para otimizar o ambiente de aprendizado.¹⁵ A transição para o cuidado em adultos também requer um planejamento cuidadoso durante a adolescência, visando assegurar a continuidade do tratamento e a adesão às intervenções terapêuticas.¹⁷ Intervenções personalizadas, ajustadas às características e às necessidades de cada paciente, têm se mostrado eficazes em melhorar os desfechos em longo prazo.¹³

Tratamento farmacológico: opções e considerações

O tratamento farmacológico para TDAH envolve o uso de medicamentos estimulantes e não estimulantes, que devem ser selecionados com base nas características individuais de cada paciente, incluindo idade, comorbidades e resposta prévia aos medicamentos.¹⁸ Entre os estimulantes, os mais utilizados são o metilfenidato e os sais de anfetamina, enquanto as opções não estimulantes incluem a atomoxetina, a guanfacina e a clonidina.¹³

- **Estimulantes:** Representam a primeira linha de tratamento e têm maior nível de evidência de eficácia para o controle dos sintomas principais.^{13,18,19} A escolha entre metilfenidato e anfetaminas depende de fatores como duração de ação e perfil de efeitos adversos.^{18,19} É recomendada a titulação gradual para minimizar os efeitos colaterais e monitoramento contínuo para avaliar a eficácia e a segurança.^{18,19}

- **Não estimulantes:** Atomoxetina, guanfacina e clonidina são alternativas eficazes, especialmente em casos de intolerância a estimulantes ou quando há comorbidades que contraindicam o uso de estimulantes.^{18,19} A atomoxetina tem sido usada amplamente como um tratamento de segunda linha e apresenta benefícios em termos de redução de sintomas em longo prazo.^{18,19}

Estimulantes

• Metilfenidato:

- **Dose inicial:** 5 mg/dia (uma vez ao dia ou divididos em duas doses).
- **Dose de manutenção:** Ajuste semanal em incrementos de 5 mg até uma dose máxima de 100 mg/dia para formulações de liberação prolongada.
- **Duração de efeito:** Variável, dependendo da formulação (imediate, intermediária ou prolongada).
- **Considerações:** Deve ser administrado com alimentos para reduzir os efeitos gastrointestinais. Deve-se monitorar o crescimento em crianças, especialmente nos primeiros anos de uso.

• Lisdexanfetamina:

- **Dose inicial:** 10 a 30 mg/dia.

Manejo farmacológico: medicamentos utilizados no tratamento do TDAH

A escolha e a dosagem dos medicamentos para o tratamento do TDAH devem ser ajustadas com base na resposta individual do paciente, idade e presença de comorbidades.¹⁹ Os medicamentos estimulantes são a primeira linha de tratamento e incluem o metilfenidato e as anfetaminas.^{18,19}

- **Dose de manutenção:** Aumentar semanalmente em 10 mg até uma dose máxima de 70 mg/dia.

- **Duração de efeito:** 12 a 14 horas.

- **Considerações:** Metabolizada para dextroanfetamina no organismo. Maior risco de abuso, especialmente em adolescentes, por isso recomenda-se monitoramento rigoroso.²⁰

• Sais mistos de anfetamina:

- **Dose inicial:** 5 mg/dia.
- **Dose de manutenção:** Aumentar semanalmente em 5 mg até uma dose máxima de 50 mg/dia.
- **Duração de efeito:** 4 a 6 horas (liberação imediata) e 8 a 12 horas (liberação prolongada).
- **Considerações:** Indisponível no Brasil, mas comumente utilizado em outros países como opção terapêutica de primeira linha.

Não estimulantes

• Atomoxetina:

- **Dose inicial:** 0,5 mg/kg/dia em crianças e adolescentes de até 70 kg; 40 mg/dia para adultos e adolescentes acima de 70 kg.
- **Dose de manutenção:** Ajustar para até 1,2 mg/kg/dia ou uma dose máxima de 100 mg/dia.

- **Duração de efeito:** 24 horas.

- **Considerações:** Deve ser tomada de forma contínua, com início dos efeitos terapêuticos em 4 a 6 semanas do início do tratamento. Pode causar sonolência e aumento do risco de pensamentos suicidas em crianças e adolescentes.²⁰ Contudo, o risco de

pensamento suicida não se mostrou frequente, e a atomoxetina continua a ser considerada segura para uso prolongado.²⁰

- **Guanfacina (liberação prolongada):**

- **Dose inicial:** 1 mg ao dia.
- **Dose de manutenção:** Aumentar em incrementos de 1 mg semanalmente até uma dose máxima de 7 mg/dia.
- **Duração de efeito:** 8 a 12 horas.
- **Considerações:** Não disponível no Brasil. Deve ser titulada lentamente para evitar hipotensão e bradicardia.

- **Clonidina (liberação prolongada):**

- **Dose inicial:** 0,1 mg à noite.
- **Dose de manutenção:** Ajuste semanalmente em incrementos de 0,1 mg até 0,4 mg/dia, dividido em duas doses.
- **Duração de efeito:** 8 a 12 horas.
- **Considerações:** Indicado para manejo de sintomas associados como agressividade e insônia. Monitorar a pressão arterial e a frequência cardíaca regularmente.

Considerações sobre a titulação e o monitoramento

- **Titulação gradual:** Para minimizar os efeitos adversos, recomenda-se iniciar com doses baixas e aumentar progressivamente. O ajuste deve considerar a resposta clínica e a tolerabilidade, especialmente em crianças pequenas e adolescentes.^{18,19}
- **Monitoramento contínuo:** Realizar acompanhamento regular para revisar eficácia, efeitos colaterais e impacto no crescimento. No caso de não resposta ao tratamento inicial, deve-se considerar uma revisão do diagnóstico e a inclusão de terapias combinadas.^{18,19}
- **Combinações farmacológicas:** Em situações específicas, como a presença de comorbidades (ex.: transtornos de ansiedade ou depressão), pode-se considerar a combinação de estimulantes com antidepressivos como a bupropiona, sempre com cautela e seguindo protocolos rigorosos de monitoramento.^{18,19}

Perspectivas futuras e abordagens inovadoras

A gestão do TDAH continua a evoluir com o desenvolvimento de novas intervenções e tecnologias. Pesquisas atuais exploram o uso de intervenções digitais, como aplicativos de autocontrole e atenção plena, e abordagens terapêuticas inovadoras, como a estimulação nervosa externa.²¹⁻²³ O manejo do TDAH como um transtorno crônico requer uma abordagem integrada que priorize a continuidade do cuidado e inclua uma robusta educação psicossocial direcionada a pais e pacientes.¹³ Essa estratégia tem se mostrado essencial para reduzir os impactos do transtorno em longo prazo, favorecendo uma melhor adaptação e contribuindo significativamente para a melhoria dos desfechos clínicos.



Referências

1. Abdelnour E, Jansen MO, Gold JA. ADHD Diagnostic Trends: Increased Recognition or Overdiagnosis? *Mo Med* 2022; 119: 467–73.
2. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15020.
3. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 568–78.
4. Ingeborgrud CB, Oerbeck B, Friis S et al. Anxiety and depression from age 3 to 8 years in children with and without ADHD symptoms. *Sci Rep* 2023; 13: 15376.
5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
6. Li L, Zhu N, Zhang L et al. ADHD Pharmacotherapy and Mortality in Individuals with ADHD. *JAMA* 2024; 331: 850–60.
7. Brown TE. Outside the box: Rethinking ADD/ADHD in children and adults: A practical guide. American Psychiatric Association Publishing, Arlington, VA, 2017.
8. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol* 1998; 26: 257–68.
9. Anderson NP, Feldman JA, Kolko DJ, Pilkonis PA, Lindhiem O. National Norms for the Vanderbilt ADHD Diagnostic Parent Rating Scale in Children. *J Pediatr Psychol* 2022; 47: 652–61.
10. Conners CK, Erhardt D, Sparrow E. Conners' adult ADHD rating scales. *PsyCTESTS Dataset* 2012.
11. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D et al. [Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder]. *Nervenarzt* 2003; 74: 987–93.
12. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237–48.
13. Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2024; 10: 11.
14. Feng M, Xu J, Zhai M et al. Behavior Management Training for Parents of Children with Preschool ADHD Based on Parent-Child Interactions: A Multicenter Randomized Controlled, Follow-Up Study. *Behav Neurol* 2023; 2023: 3735634.
15. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. School-based interventions for elementary school students with ADHD. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2014; 23: 687–97.
16. Daley D, van der Oord S, Ferrin M et al. Behavioral interventions in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials across multiple outcome domains. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 53: 835–47, 847.e1–5.
17. Ford T. Transitional care for young adults with ADHD: transforming potential upheaval into smooth progression. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2020; 29: e87.
18. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2019; 144.
19. Excellence NifHaC. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management NICE guideline. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>. Acesso em: 26.08.2024.
20. Özgen H, Spijkerman R, Noack M et al. International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder. *Eur Addict Res* 2020; 26: 223–32.
21. Rubia K. Neurotherapeutics for ADHD: Do they work? *Psych J* 2022; 11: 419–27.
22. Lee YC, Chen CR, Lin KC. Effects of Mindfulness-Based Interventions in Children and Adolescents with ADHD: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19.
23. Liu X, Yang Y, Ye Z et al. The effect of digital interventions on attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* 2024; 365: 563–77.



Deu no *Guide*! Esquizofrenia

Texto baseado na palestra “Deu no *Guide*! – Manejo da Esquizofrenia em 2024” ministrada pelo Dr. Renan Moreira Biokino (CRM-SP 221.391-SP, RQE 129.429 – Psiquiatria) durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico crônico, com prevalência global em torno de 1%, que reduz a expectativa de vida dos pacientes em média em 15 anos, quando comparada à da população geral.¹⁻³ Sua etiologia é complexa e multifatorial, envolvendo uma interação entre fatores genéticos e ambientais.^{1,2,4} Do ponto de vista neurobiológico, a esquizofrenia é caracterizada por alterações em diversos sistemas neurotransmissores, sendo a disfunção dopaminérgica a mais proeminente.² Essa disfunção é marcada por um aumento na síntese e liberação de dopamina no estriado e por uma diminuição do tônus dopaminérgico na via mesocortical.⁴ Contudo, outras vias neuroquímicas também desempenham papel

fundamental, envolvendo outros neurotransmissores como o GABA e glutamato.⁵ Adicionalmente, disfunções na plasticidade sináptica e no equilíbrio excitatório-inibitório, especialmente no hipocampo e no córtex pré-frontal dorsolateral, também podem ser observadas em pacientes com esquizofrenia.⁵ Essa complexidade neurobiológica reflete-se em ampla heterogeneidade clínica,⁶ com uma gama de sintomas que são classicamente organizados em três domínios principais: sintomas positivos (por exemplo, alucinações e delírios) e negativos (por exemplo, embotamento afetivo, alogia e avolia) e prejuízos cognitivos, todos os quais impactam de forma significativa o funcionamento e a qualidade de vida dos pacientes.^{1,2,6}

Historicamente, os primeiros antipsicóticos, conhecidos como antipsicóticos de primeira geração ou típicos, foram introduzidos na década de 1950 com o desenvolvimento da clorpromazina, que marcou o início do uso clínico desses agentes por sua capacidade de atenuar sintomas como delírios e alucinações.⁷ Esses fármacos atuam predominantemente como antagonistas nos receptores dopaminérgicos D2 e, embora eficazes no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia, são associados a alta incidência de efeitos adversos extrapiramidais (por exemplo, tremores e rigidez muscular), impactando negativamente a adesão ao tratamento.⁸ Com o avanço da psicofarmacologia, foram desenvolvidos os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos, como a clozapina e a risperidona.⁹ Esses agentes oferecem um perfil de ação mais amplo, combinando antagonismo dopaminérgico com modulação serotoninérgica, o que contribui para uma menor incidência de efeitos adversos, quando utilizados em doses terapêuticas no tratamento da esquizofrenia.¹⁰ Contudo, alguns podem estar associados a maior risco de efeitos metabólicos, como ganho de peso, dislipidemia e *diabetes mellitus*.¹¹

Há cerca de duas décadas, Yung e McGorry estabeleceram um conjunto de critérios padronizados para identificar indivíduos com ultra-alto risco (UAR) de desenvolver transtornos psicóticos, também conhecidos como estado mental de risco ou fase prodrômica da psicose.^{12,13} Esses pacientes apresentam vulnerabilidade aumentada ao desenvolvimento de transtornos psicóticos, seja por predisposição genética, sintomas psicóticos atenuados ou episódios psicóticos breves e intermitentes.¹⁴ Ainda que o diagnóstico de esquizofrenia não esteja presente para os pacientes em UAR, as diferentes diretrizes de tratamento desenvolvidas nos últimos anos para o manejo da esquizofrenia podem abordar desde intervenções precoces como manejo de pacientes com UAR, até estratégias para pacientes resistentes ao tratamento.¹⁵⁻¹⁸



Quanto ao manejo farmacológico dos pacientes com UAR, as diretrizes variam em relação às orientações: a diretriz formulada pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomenda evitar o uso de antipsicóticos preventivos nessa fase,¹⁵ exceto em situações de risco iminente para o paciente ou terceiros, conforme também apontado pela diretriz do *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (RANZCP).¹⁶ Por outro lado, a diretriz da *British Association for Psychopharmacology* (BAP) considera a prescrição de antipsicóticos em doses reduzidas, desde que a decisão seja discutida com o paciente e seus familiares.¹⁸ Apesar dessas nuances, o consenso para pacientes com UAR enfatiza o monitoramento e acompanhamento cuidadoso, com avaliações periódicas do estado mental e da segurança a cada 2-4 semanas,¹⁶ além da recomendação de psicoterapia, com preferência para a abordagem cognitivo-comportamental.^{15,18}

Por outro lado, a necessidade de intervenção farmacológica imediata em casos de evolução do paciente com UAR para um primeiro episódio psicótico é mais clara em diversas diretrizes de tratamento da esquizofrenia.^{15,16,18} A introdução rápida do tratamento visa reduzir a duração da psicose não tratada, fator associado a um prognóstico mais favorável e à diminuição do risco de agravamento dos sintomas em médio prazo.^{15,16,18}

Quanto ao antipsicótico de escolha para o primeiro episódio psicótico, a literatura ainda não oferece evidências robustas que indiquem a superioridade de um antipsicótico específico sobre outro para essa fase inicial da esquizofrenia.¹⁸⁻²⁰

Diante dessa lacuna, as diretrizes recomendam uma decisão compartilhada com o paciente, orientando-se pela preferência individual após uma discussão transparente sobre os potenciais benefícios e riscos de cada opção terapêutica.^{15,16,18}

De modo geral, os antipsicóticos de segunda geração são sugeridos como primeira linha de tratamento para o primeiro episódio psicótico, enfatizando a necessidade de prevenção do ganho de peso associado ao uso desses fármacos.^{15,16,18} Entre as diretrizes, a do RANZCP oferece uma lista específica com cinco antipsicóticos recomendados, incluindo doses iniciais, alvos terapêuticos e doses máximas, sendo elas:¹⁶

- **Amissulprida:** dose inicial de 50-100 mg/dia, alvo de 300-400 mg/dia, dose máxima de 800 mg/dia.
- **Aripiprazol:** dose inicial de 5-10 mg/dia, alvo de 15-20 mg/dia, dose máxima de 30 mg/dia.
- **Quetiapina:** dose inicial de 25-50 mg/dia, alvo de 300-400 mg/dia, dose máxima de 750 mg/dia, com recomendação de rápida adaptação de dose.
- **Risperidona:** dose inicial de 0,5-1 mg/dia, alvo de 2-3 mg/dia, dose máxima de 6 mg/dia.
- **Ziprasidona:** dose inicial de 20-40 mg/dia, alvo de 80-120 mg/dia, dose máxima de 160 mg/dia.

Em todos os casos, o aumento gradual na dose é essencial devido à sensibilidade característica dos pacientes no primeiro episódio

psicótico, que frequentemente respondem bem a doses mais baixas e apresentam maior vulnerabilidade a efeitos adversos.^{21,22}

Para pacientes do sexo feminino, o RANZCP recomenda discutir com o paciente a possibilidade de os antipsicóticos impactarem a fertilidade, devido ao aumento dos níveis de prolactina.¹⁶ Em casos de gestação, sugere-se a escolha de antipsicóticos com menor potencial teratogênico, como olanzapina, quetiapina e risperidona.^{16,23} Já para pacientes na perimenopausa, deve-se considerar a terapia de reposição hormonal, uma vez que a redução dos níveis de estrogênio está associada ao agravamento dos sintomas psicóticos e à diminuição da resposta ao tratamento com antipsicóticos.^{16,24}

Em relação aos pacientes em que há incerteza quanto à adesão ao tratamento oral, há um consenso entre as diretrizes para recomendar o uso de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada, que também podem ser utilizados em casos em que esta seja a opção de preferência do paciente.^{15,16,18} Essa estratégia visa garantir a continuidade terapêutica e minimizar o risco de recaídas, particularmente em pacientes com histórico de interrupção do tratamento ou dificuldades em manter a regularidade do regime medicamentoso.¹⁶

No manejo da esquizofrenia ao longo da vida, os casos de resistência ao tratamento representam um desafio na prática clínica, sendo observados em aproximadamente 30% dos pacientes.^{25,26} A resistência ao tratamento é definida por diferentes diretrizes como a resposta insatisfatória a tentativas com pelo menos dois antipsicóticos em doses e durações apropriadas.^{15,16,18,27,28} No entanto, não há consenso entre as diretrizes sobre a dosagem ideal com diferentes antipsicóticos, o que motivou a criação de uma força-tarefa intitulada “resposta e resistência ao tratamento na psicose” (em inglês: *treatment response and resistance in psychosis* – TRIP), que propôs

critérios mínimos e ideais para a definição de resistência ao tratamento na esquizofrenia.¹⁷ Portanto, segundo a TRRIP, os critérios mínimos para diagnosticar um paciente como resistente ao tratamento seria a falha de pelo menos dois antipsicóticos administrados por pelo menos seis semanas em uma dose equivalente a 600 mg de clorpromazina por dia.¹⁷ Após a constatação da esquizofrenia resistente, o consenso terapêutico está baseado no uso da clozapina.¹⁵⁻¹⁸ Caso a clozapina não apresente resultados eficazes após um período mínimo de tratamento de três meses^{17,18} – idealmente estendido a 12 meses¹⁶ – e com uma dosagem sérica adequada no paciente, recomenda-se a potencialização com um segundo antipsicótico.¹⁵⁻¹⁸ Esse deve ser selecionado considerando a minimização de efeitos adversos aditivos (por exemplo, evitar olanzapina, que, assim como a clozapina, está associada a ganho de peso e sedação).¹⁵⁻¹⁸ Essa combinação deve ser testada por pelo menos 10 semanas e, persistindo a falha terapêutica, a recomendação final em diversas diretrizes é a introdução da eletroconvulsoterapia.¹⁵⁻¹⁸

Por outro lado, quando a remissão dos sintomas é atingida, as diretrizes internacionais podem variar em relação à duração recomendada para o tratamento de manutenção após a remissão. Embora haja um consenso sobre a importância do acompanhamento prolongado, cada instituição sugere períodos de monitorização específicos para garantir a estabilidade clínica e prevenir recaídas. O BAP recomenda a manutenção do tratamento por, no mínimo, dois anos após a remissão dos sintomas positivos.¹⁸ Já o RANZCP sugere que a interrupção da medicação possa ser considerada após pelo menos 12 meses da recuperação clínica completa, que inclui mais do que a remissão sintomática.¹⁶ O NICE, por sua vez, orienta que o paciente seja monitorado durante um período de 1-2 anos após a remissão dos sintomas e que, caso o tratamento seja interrompido, o acompanhamento prossiga por mais dois anos para se avaliarem possíveis sinais de recaída.¹⁵

Por fim, o manejo da esquizofrenia requer uma abordagem individualizada e baseada em evidências, considerando tanto as diretrizes internacionais quanto as necessidades e preferências de cada paciente.¹ Desde o começo imediato da intervenção farmacológica em casos de pacientes com UAR ou após o primeiro episódio de psicose até as estratégias para casos de esquizofrenia resistente, as recomendações refletem o avanço do conhecimento psicofarmacológico e a importância do monitoramento contínuo.¹⁵⁻¹⁸ A colaboração entre o psiquiatra e o paciente é fundamental, tanto para a escolha inicial do antipsicótico quanto para a gestão de efeitos adversos e a decisão sobre a duração do tratamento. Com isso, dado o impacto significativo da esquizofrenia na qualidade de vida e no funcionamento social e ocupacional, o tratamento eficaz e o acompanhamento contínuo são essenciais para melhorar os desfechos em longo prazo, melhorando a qualidade de vida do paciente.



Referências

1. Crawford, P. & Go, K. V. Schizophrenia. *Am Fam Physician* 106, 388–396 (2022).
2. S, J., M, J. & PJ, M. Schizophrenia - PubMed. *Lancet* (London, England) 399 (01/29/2022). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01730-X)
3. C, H., AE, S., JJ, M. & M, N. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis - PubMed. *The lancet. Psychiatry* 4 (2017 Apr). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30078-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30078-0)
4. OD, H., R, M., MJ, O. & RM, M. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia - PubMed. *Biological psychiatry* 81 (01/01/2017). <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.07.014>
5. FV, G. & AA, G. Beyond Dopamine Receptor Antagonism: New Targets for Schizophrenia Treatment and Prevention - PubMed. *International journal of molecular sciences* 22 (04/25/2021). <https://doi.org/10.3390/ijms22094467>
6. OD, H., BR, B. & K, B. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments - PubMed. *Nature reviews. Neurology* 20 (2024 Jan). <https://doi.org/10.1038/s41582-023-00904-0>
7. HE, L. & TA, B. The history of the psychopharmacology of schizophrenia - PubMed. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 42 (1997 Mar). <https://doi.org/10.1177/070674379704200205>
8. CA, T. Treatment mechanisms: traditional and new antipsychotic drugs - PubMed. *Dialogues in clinical neuroscience* 2 (2000 Sep). <https://doi.org/10.31887/DCNS.2000.2.3/ctamminga>
9. I, K., S, B. & Y, T. Psychopharmacology of atypical antipsychotic drugs: From the receptor binding profile to neuroprotection and neurogenesis - PubMed. *Psychiatry and clinical neurosciences* 69 (2015 May). <https://doi.org/10.1111/pcn.12242>
10. S, A. et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences - PubMed. *Pharmacology & therapeutics* 192 (2018 Dec). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>
11. R, T. et al. World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia - PubMed. *Schizophrenia research* 100 (2008 Mar). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.033>
12. Yung, A. R. & McGorry, P. D. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophrenia bulletin* 22, 353–370 (1996).
13. MJ, M. et al. The Ultra-High-Risk for psychosis groups: Evidence to maintain the status quo - PubMed. *Schizophrenia research* 195 (2018 May). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.09.003>
14. K, R.-O., E, T., K, W., J, S. & M, M. Neurocognition and Social Cognition- Possibilities for Diagnosis and Treatment in Ultra-High Risk for Psychosis State - PubMed. *Frontiers in psychiatry* 12 (11/22/2021). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.765126>
15. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019., 2014).
16. C, G. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders - PubMed. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 50 (2016 May). <https://doi.org/10.1177/0004867416641195>
17. OD, H. et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology - PubMed. *The American journal of psychiatry* 174 (03/01/2017). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16050503>
18. Barnes, T. R. et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 34 (2019-12-12). <https://doi.org/10.1177/0269881119889296>
19. JP, Z. et al. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis - PubMed. *The international journal of neuropsychopharmacology* 16 (2013 Jul). <https://doi.org/10.1017/S1461145712001277>
20. Y, Z. et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses - PubMed. *The lancet. Psychiatry* 4 (2017 Sep). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30270-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30270-5)
21. Kasper, S. First-episode schizophrenia: the importance of early intervention and subjective tolerability. *J Clin Psychiatry* 60 Suppl 23, 5–9 (1999).
22. Y, Z. et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis - PubMed. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 27 (2017 Sep). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.06.011>
23. ZN, E. & P, D. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review - PubMed. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 116 (2015 Apr). <https://doi.org/10.1111/bcpt.12372>
24. A, G.-R. et al. Antipsychotic Response Worsens With Postmenopausal Duration in Women With Schizophrenia - PubMed. *Journal of clinical psychopharmacology* 36 (2016 Dec). <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000571>
25. MCF, W. et al. Indicated association between polygenic risk score and treatment-resistance in a naturalistic sample of patients with schizophrenia spectrum disorders - PubMed. *Schizophrenia research* 218 (2020 Apr). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.006>
26. D, A., A, K., AN, S. & A, H. Hypofunctional Dopamine Uptake and Antipsychotic Treatment-Resistant Schizophrenia - PubMed. *Frontiers in psychiatry* 10 (05/28/2019). <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00314>
27. A, H. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care - PubMed. *International journal of psychiatry in clinical practice* 21 (2017 Jun). <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1291839>
28. GA, K. et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia - PubMed. *Focus (American Psychiatric Publishing)* 18 (2020 Oct). <https://doi.org/10.1176/appi.focus.18402>

Deu no *Guide*!

Transtorno obsessivo-compulsivo

Texto baseado na palestra “Deu no *Guide*! Manejo do transtorno obsessivo-compulsivo em 2024” ministrada pelo Prof. Dr. Marcelo Hoexter (CRM-SP 111.568, RQE 86.375 – Psiquiatria) durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024.



O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) é uma condição psiquiátrica que afeta de 2%-3% da população em geral, sendo caracterizado pela presença de obsessões e compulsões que causam sofrimento significativo e comprometem o funcionamento social, acadêmico e ocupacional dos pacientes.^{1,2} O TOC é o quarto transtorno psiquiátrico mais comum, com curso crônico e elevados índices de comorbidades tanto psiquiátricas quanto clínicas, incluindo transtornos de ansiedade, depressão e maior risco cardiovascular e síndrome metabólica.¹ Além disso, o TOC é amplamente subdiagnosticado, sendo comum que o diagnóstico leve até 10 anos após o início dos sintomas.³ Isso possivelmente está relacionado ao fato de o TOC frequentemente coexistir

com outras condições, o que pode levar a um diagnóstico de depressão ou ansiedade sem a devida investigação dos sintomas específicos desse transtorno.^{1,3} Ainda, pacientes com TOC podem esconder seus sintomas por receio da estigmatização, o que reforça a necessidade de uma investigação clínica ativa.^{1,4}

As obsessões relacionadas ao TOC podem ser definidas como pensamentos, imagens ou impulsos intrusivos e repetitivos, que o indivíduo reconhece como indesejáveis, mas tem dificuldade de afastar.⁵ Os conteúdos obsessivos geralmente estão focados, mas não limitados a: contaminação, simetria/ordenação, pensamentos tabu e responsabilidade/medo.⁶ As compulsões, por outro lado, são atos mentais

ou comportamentais repetitivos realizados com o intuito de reduzir a ansiedade ou desconforto causado pelas obsessões.⁷ Comportamentos evitativos também podem ser observados, nos quais o indivíduo evita situações que possam desencadear obsessões e compulsões.⁷



O diagnóstico diferencial do TOC requer considerar a grande variedade de comorbidades e a oscilação dos sintomas ao longo do tempo.^{1,7} A psicoeducação é fundamental para o tratamento do TOC, especialmente considerando o estigma e o tabu associados ao transtorno.¹ Educando o paciente e sua família sobre a natureza do TOC, é possível melhorar a adesão ao tratamento e reduzir a acomodação familiar, uma prática comum em que familiares reforçam os sintomas ao participarem das compulsões do paciente.⁸

Segundo uma das diretrizes internacionais mais recentes publicada pela Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (abreviação em inglês: WFSBP)⁹ para o tratamento dos transtornos ansiosos, do transtorno obsessivo-compulsivo e do transtorno do estresse pós-traumático, a terapia cognitivo-comportamental (TCC) é a abordagem psicoterapêutica de primeira escolha para o TOC, com evidências robustas de eficácia.⁹ Essa recomendação também é consistente com a diretriz desenvolvida pelo consórcio brasileiro de pesquisa sobre transtornos do espectro obsessivo-compulsivo,¹⁰ que recomenda o TCC como primeira linha de tratamento para o TOC, podendo também incluir a técnica de exposição com prevenção de resposta (EPR).¹⁰ Essa técnica consiste em expor o paciente a estímulos desencadeadores de obsessões sem permitir que ele realize as compulsões, de modo que aprenda a lidar com a ansiedade e

reduza gradualmente o comportamento compulsivo.^{10,11} Esse processo pode ajudar o paciente a quebrar o ciclo de obsessão-compulsão e a desenvolver estratégias mais adaptativas.¹¹

O tratamento farmacológico do TOC é baseado principalmente no uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), administrados em doses altas e por períodos mais prolongados, em comparação ao tratamento da depressão e ansiedade.^{1,9} Os ISRSs, incluindo fluoxetina, sertralina e fluvoxamina, são eficazes, mas requerem ajustes cuidadosos de dose e acompanhamento rigoroso para equilibrar a eficácia com os efeitos adversos.¹² A clomipramina, um antidepressivo tricíclico com forte ação serotoninérgica, também é eficaz no TOC, sendo recomendada geralmente como segunda linha em pacientes que não respondem aos ISRSs.¹² É importante notar que o tempo para observar a resposta clínica aos ISRSs no TOC é geralmente maior que em outros transtornos psiquiátricos, variando de 8 a 12 semanas.¹³ Além disso, a retirada precoce do medicamento aumenta as chances de recaída, indicando que o tratamento deve ser mantido por períodos prolongados, de maneira que as doses sejam ajustadas até os limites máximos tolerados.¹²

A associação entre antidepressivo em dose elevada e TCC é descrita como a estratégia mais eficaz para o tratamento do TOC, quando não há resposta satisfatória a uma ou outra estratégia separadamente.^{9,12} Estudos também mostram a importância da acomodação familiar na manutenção e intensificação dos sintomas de TOC; a orientação e a intervenção com familiares do paciente promovem resultados comparáveis aos obtidos com a intervenção direta com o paciente.¹⁴ Em crianças, por exemplo, a inclusão dos pais no processo terapêutico mostrou melhoras significativas.¹⁴

Em pacientes resistentes ao tratamento, estratégias como combinações com antipsicóticos atípicos em baixas doses podem

ser uma alternativa.¹ Alterações de antidepressivos, uso de doses elevadas de clomipramina e uso de agentes glutamatérgicos têm sido explorados, embora com resultados pouco expressivos.¹ Os métodos de neuromodulação, embora com evidências mostrando um papel promissor no tratamento do TOC, são aplicáveis a uma pequena parcela de pacientes e requerem infraestrutura especializada.¹

O desenvolvimento de modelos de TCC intensiva e de modalidades terapêuticas remotas tem ampliado as possibilidades de tratamento.¹⁵ Sessões intensivas de TCC, com foco em EPR, aplicadas diariamente em regime intensivo por quatro semanas, têm mostrado resultados promissores.^{15,16} Essa modalidade representa uma alternativa eficaz para pacientes que necessitam de intervenção mais intensa e estruturada.^{15,16}

Por fim, o manejo do TOC exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada que integre psicoeducação, tratamento farmacológico e psicoterapia baseada em evidências, com envolvimento familiar ativo. A compreensão das especificidades do TOC, a detecção precoce e a adaptação das estratégias terapêuticas às necessidades do paciente são essenciais para melhorar os desfechos em longo prazo e a qualidade de vida dos pacientes.



Referências

- Stein DJ, Costa DLC, Lochner C et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 52.
- Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 53-63.
- Stahnke B. A systematic review of misdiagnosis in those with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Affective Disorders Reports* 2021; 6: 100231.
- Steinberg DS, Wetterneck CT. OCD Taboo Thoughts and Stigmatizing Attitudes in Clinicians. *Community Ment Health J* 2017; 53: 275-80.
- Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1532-42.
- Stein DJ, Kogan CS, Atmaca M et al. The classification of Obsessive-Compulsive and Related Disorders in the ICD-11. *J Affect Disord* 2016; 190: 663-74.
- Elsouri KN, Heiser SE, Cabrera D, Alqurneh S, Hawat J, Demory ML. Management and Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD): A Literature Review. *Cureus* 2024; 16: e60496.
- Albert U, Baffa A, Maina G. Family accommodation in adult obsessive-compulsive disorder: clinical perspectives. *Psychol Res Behav Manag* 2017; 10: 293-304.
- Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part II: OCD and PTSD. *World J Biol Psychiatry* 2023; 24: 118-34.
- de Mathis MA, Chacon P, Boavista R et al. Brazilian research consortium on obsessive-compulsive spectrum disorders guidelines for the treatment of adult obsessive-compulsive disorder. Part II: Cognitive-Behavior Therapy treatment. *Braz J Psychiatry* 2023; 45: 431-47.
- Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 2017; 317: 1358-67.
- de Oliveira MVS, de Barros PMF, de Mathis MA et al. Brazilian Research Consortium on Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders guidelines for the treatment of adult obsessive-compulsive disorder. Part I: pharmacological treatment. *Braz J Psychiatry* 2023; 45: 146-61.
- Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH et al. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40: 773-9.
- Lebowitz ER, Marin C, Martino A, Shimshoni Y, Silverman WK. Parent-Based Treatment as Efficacious as Cognitive-Behavioral Therapy for Childhood Anxiety: A Randomized Noninferiority Study of Supportive Parenting for Anxious Childhood Emotions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2020; 59: 362-72.
- Remmerswaal KCP, Batelaan NM, van Oppen P, Scholten WD, van Balkom AJLM. Multifaceted, Brief Intensive Home-Based Exposure Treatment in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder Who are Nonresponsive to Regular Cognitive Behavior Therapy: An Uncontrolled Pilot Study. *Journal of Psychiatric Practice* 2024; 30.
- Riise EN, Kvale G, Öst L-G, Skjold SH, Hansen B. Concentrated exposure and response prevention for adolescents with obsessive-compulsive disorder: A replication study. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders* 2018; 19: 15-22.

Deu no *Guide*!

Transtorno bipolar



Texto baseado na palestra “Deu no *Guide*! – Manejo do Transtorno Bipolar em 2024” ministrada pelo Prof. Dr. Daniel Baldez (CRM-RS 43.674, RQE 44.256 – Psiquiatria) durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024.

O transtorno bipolar (TB) é uma condição psiquiátrica crônica e incapacitante, com prevalência ao longo da vida estimada, globalmente, em 2,4%.^{1,2} Caracterizado por episódios de elevação e depressão do humor, esse transtorno muitas vezes emerge no final da adolescência ou início da idade adulta, em média aos 25 anos de idade.² A condição se manifesta em um espectro, que varia de acordo com a intensidade e o tipo de sintomas sindrômicos e subsindrômicos.³⁻⁵ Segundo o DSM-5, o TB pode ser classificado em quatro subtipos principais:³ TB I, TB II, Transtorno Ciclotímico ou TB Não Especificado.

O amplo espectro do TB reflete sua complexidade etiológica, com interações entre predisposição genética e fatores ambientais.⁶ Estudos indicam que a hereditariedade explica entre 60% e 85% da variabilidade do transtorno.^{6,7}

As hipóteses fisiopatológicas atuais apontam para disfunções em cascatas bioquímicas, estresse oxidativo e comprometimento mitocondrial, que afetam a plasticidade neuronal e a neurotransmissão.⁸ Esses processos alteram circuitos cerebrais e contribuem para os danos teciduais observados em neuroimagem e estudos *post mortem*.⁸ Diante de sua expressiva heterogeneidade, o desafio clínico reside não só em identificar o subtipo do transtorno, mas também em determinar a estratégia terapêutica mais adequada para cada paciente.⁵

Nesse sentido, um estudo recente com 165 pacientes diagnosticados com TB reforçou a eficácia dos protocolos terapêuticos estabelecidos na tomada de decisão clínica.⁹ O trabalho mostrou que pacientes tratados de acordo com a diretriz desenvolvida pela Rede Canadense para Tratamentos de Humor

e Ansiedade (abreviação em inglês: CANMAT) apresentaram menor risco de readmissão hospitalar, em comparação aos que receberam tratamentos fora do protocolo ou sem um plano de tratamento estruturado, evidenciando a importância das recomendações baseadas em evidências para otimizar o manejo do TB.⁹ Das diferentes diretrizes de tratamento publicadas, três têm sido amplamente utilizadas para o manejo do TB: a do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (abreviação em inglês: NICE),¹⁰ a da Faculdade Real de Psiquiatria da Austrália e Nova Zelândia (abreviação em inglês: RANZCP)¹¹ e a da CANMAT.¹²

Os episódios de **mania** no TB demandam uma abordagem cuidadosa e personalizada, dada a complexidade do quadro clínico. Assim, no manejo de episódios de mania, o CANMAT recomenda a escolha entre monoterapia com antipsicóticos ou estabilizadores de humor ou, ainda, combinações desses agentes.¹² Evidências indicam que as combinações podem proporcionar respostas mais rápidas; no entanto, a escolha do tratamento deve considerar o perfil do paciente, como o risco de efeitos adversos, especialmente em idosos.¹³⁻¹⁵ O RANZCP, por sua vez, sugere iniciar com antipsicóticos em monoterapia, adicionando estabilizadores de humor após a melhora do quadro clínico.¹¹ Ainda, diversas diretrizes orientam para a suspensão do uso de antidepressivos em episódios de mania.^{12,16}

Como tratamentos de segunda linha para mania, o CANMAT recomenda primeiramente a olanzapina, seguida da carbamazepina e da associação entre olanzapina e lítio ou ácido valproico.¹² A olanzapina apresenta dados robustos de eficácia tanto para o tratamento de mania quanto para a prevenção de episódios de humor.¹⁸ No entanto, sua classificação como segunda linha se deve ao perfil de tolerabilidade e segurança inferior, uma vez que o uso prolongado de olanzapina eleva significativamente o risco de síndrome metabólica.^{18,19} Alguns fármacos não são recomendados para o tratamento de mania, em particular lamotrigina, topiramato e gabapentina, devido à falta de evidências de eficácia.¹² Ainda, para o tratamento de hipomania, há poucas evidências disponíveis; enquanto o RANZCP e o NICE sugerem seguir as mesmas estratégias utilizadas para mania,^{10,11} o CANMAT recomenda ácido valproico, quetiapina ou risperidona.¹²

No manejo da **depressão bipolar**, a quetiapina é a recomendação inicial em monoterapia, devido à sua eficácia em sintomas depressivos e maníacos, além de benefícios para a manutenção do tratamento, enquanto outras opções de monoterapia incluem lítio, lamotrigina e lurasidona.¹² Combinações de primeira linha incluem a associação de lurasidona com estabilizadores de humor ou lamotrigina com estabilizadores de humor (com maior eficácia observada na combinação com lítio).¹²

É importante observar que, imediatamente após a melhora da fase aguda do TB, o objetivo será manter a estabilidade do humor, nesse sentido, na mania leve ou moderada, quando não há sintomas psicóticos ou preocupações com agitação, os agentes estabilizadores de humor podem ser prescritos desde o início como monoterapia.¹⁶ O uso do lítio é recomendado como primeira linha em diversas diretrizes, devido à sua eficácia tanto para episódios de mania quanto para a manutenção subsequente.^{12,17} Quando combinações forem necessárias, a primeira escolha indicada pelo RANZCP é a associação de quetiapina e lítio ou ácido valproico.¹²



Como segunda linha, recomenda-se o ácido valproico, que, embora eficaz, ainda não possui evidências suficientes para ser considerado de primeira linha para a depressão bipolar, segundo o CANMAT.¹² Entretanto, uma revisão recentemente publicada demonstrou eficácia do uso de valproato em todas as fases do TB de maneira comparável a fármacos de primeira escolha, indicando que, nas próximas diretrizes, o uso do valproato no manejo do TB pode ter maior recomendação.²⁰

O uso de antidepressivos na depressão bipolar é indicado como possível, desde que associado a um estabilizador de humor ou antipsicótico.¹⁰⁻¹² Essa abordagem, no entanto, pode ter um risco associado de virada maníaca indicado pelas diretrizes, embora metanálises recentes questionem se o risco é realmente elevado e busquem investigar a segurança do uso de antidepressivos na depressão bipolar.²¹ Por enquanto, no CANMAT, a monoterapia com antidepressivos, assim como o uso de aripirazol, mifepristona e lamotrigina em associação com ácido fólico, não é recomendado como opção de tratamento da depressão bipolar.^{12,22}

No tratamento de **manutenção** do TB, as diretrizes utilizam uma hierarquia de recomendações baseada em evidências de eficácia e tolerabilidade, com consideração à polaridade predominante do paciente.^{10-12,23} O padrão-ouro utilizado no tratamento de manutenção do TB é o lítio, com robustas evidências de eficácia na prevenção de episódios agudos, tanto depressivos quanto maníacos, seguido por quetiapina ou valproato como escolhas alternativas ao lítio.¹⁰⁻¹²

Como segunda linha, o CANMAT recomenda olanzapina, seguida de risperidona e carbamazepina.¹² Para pacientes com depressão bipolar tipo I, em que o polo predominante é depressivo, recomenda-se a lamotrigina ou a lurasidona em combinação.¹² Em pacientes com depressão bipolar tipo II, o CANMAT diferencia o tratamento de manutenção, incluindo a quetiapina como primeira linha de tratamento, seguida de lítio e lamotrigina.¹² Além disso, quando a polaridade predominante é maníaca, o aripirazol como monoterapia ou como tratamento adjunto é recomendado na manutenção do TB.¹²

Em conclusão, o TB é uma condição complexa que exige diagnóstico cuidadoso e acompanhamento clínico contínuo para otimizar o manejo de cada paciente. A identificação precisa do subtipo e da polaridade predominante são elementos-chave para a escolha de tratamentos baseados em evidências, garantindo maior controle dos sintomas e redução de riscos associados ao tratamento. Apesar dos desafios inerentes ao manejo da condição, o prognóstico dos pacientes pode ser significativamente positivo com um regime terapêutico bem estruturado, que inclui opções eficazes e seguras para as diferentes fases e polaridades do transtorno. Assim, com um acompanhamento adequado e adesão às recomendações das principais diretrizes, é possível proporcionar melhor qualidade de vida e estabilidade em longo prazo para pacientes com TB.



Referências

1. KR, M. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative - PubMed. *Archives of general psychiatry* 68 (2011 Mar). <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>
2. M, B. et al. Influence of birth cohort on age of onset cluster analysis in bipolar I disorder - PubMed. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 30 (2015 Jan). <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.10.005>
3. American Psychiatric Association, D. & American Psychiatric Association, D. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Vol. 5 (American psychiatric association Washington, DC, 2013).
4. RS, M. et al. Bipolar disorders - PubMed. *Lancet* (London, England) 396 (12/05/2020). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31544-0)
5. ML, P. & DJ, K. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions - PubMed. *Lancet* (London, England) 381 (05/11/2013). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60989-7)
6. N, C. & P, S. Genetics of bipolar disorder - PubMed. *Lancet* (London, England) 381 (05/11/2013). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
7. N, M. et al. Genome-wide association study of more than 40,000 bipolar disorder cases provides new insights into the underlying biology - PubMed. *Nature genetics* 53 (2021 Jun). <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00857-4>
8. AH, Y. & MF, J. The Neurobiology of Bipolar Disorder - PubMed. *Current topics in behavioral neurosciences* 48 (2021). https://doi.org/10.1007/7854_2020_179
9. FA, G. et al. Does the Ranking Matter? A Retrospective Cohort Study Investigating the Impact of the 2018 CANMAT and ISBD Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder Treatment Recommendations for Acute Mania on Rehospitalization Rates - PubMed. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* 68 (2023 Aug). <https://doi.org/10.1177/07067437231156235>
10. National Collaborating Centre for Mental, H. in *Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care* (The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists © The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2014., 2014).
11. GS, M. et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary - PubMed. *Bipolar disorders* 22 (2020 Dec). <https://doi.org/10.1111/bdi.13036>
12. Yatham, L. N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 20 (2018 Mar 14). <https://doi.org/10.1111/bdi.12609>
13. A, T. et al. Mood Stabilizers and Antipsychotics for Acute Mania: Systematic Review and Meta-Analysis of Augmentation Therapy vs Monotherapy From the Perspective of Time to the Onset of Treatment Effects - PubMed. *The international journal of neuropsychopharmacology* 25 (10/25/2022). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac050>
14. Y, O., A, T., N, T., Y, H. & TA, F. Mood stabilizers and antipsychotics for acute mania: a systematic review and meta-analysis of combination/augmentation therapy versus monotherapy - PubMed. *CNS drugs* 28 (2014 Nov). <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0197-8>
15. P, G. & P, H. Comparative efficacy and acceptability of combined antipsychotics and mood stabilizers versus individual drug classes for acute mania: Network meta-analysis - PubMed. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 49 (2015 Dec). <https://doi.org/10.1177/0004867415614109>
16. Malhi, G. S. et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 55, 7-117 (2021). <https://doi.org/10.1177/0004867420979353>
17. C, Z. et al. Lithium bidirectionally regulates depression- and mania-related brain functional alterations without worsening cognitive function in patients with bipolar disorder - PubMed. *Frontiers in psychiatry* 13 (09/15/2022). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.963005>
18. M, T. et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial - PubMed. *The American journal of psychiatry* 162 (2005 Jul). <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1281>
19. H, L. et al. Chronic olanzapine administration causes metabolic syndrome through inflammatory cytokines in rodent models of insulin resistance - PubMed. *Scientific reports* 9 (02/07/2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36930-y>
20. Mari, J. et al. The efficacy of valproate in acute mania, bipolar depression and maintenance therapy for bipolar disorder: an overview of systematic reviews with meta-analyses. *BMJ Open* 14, e087999 (2024). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087999>
21. B, L. et al. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders - A meta-analysis of randomized controlled trials - PubMed. *Journal of affective disorders* 223 (12/01/2017). <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.023>
22. Keramatian, K., Chithra, N. K. & Yatham, L. N. The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 21, 344-353 (2023). <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20230009>
23. Vieta, E. et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18008 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.8>

— Artigos — satélites

Depressão difícil de tratar: novas fronteiras no diagnóstico e intervenção



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

Doutora em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). Coordenadora da Comissão de Atenção à Saúde do Médico da ABP. Membro da Associação Brasileira de Estudo e Prevenção de Suicídio (ABEPS)

Dr. Luiz Henrique Junqueira Dieckmann | CRM-SP 133.853, RQE 38.659 (Psiquiatria)

Médico psiquiatra. Graduação, residência e mestrado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Diretor-presidente do Instituto Brasileiro de Psicofarmacologia Prática (BIPP). Autor do livro "Farmacogenética em Psiquiatria – Entendendo os Princípios e a Aplicabilidade Clínica"

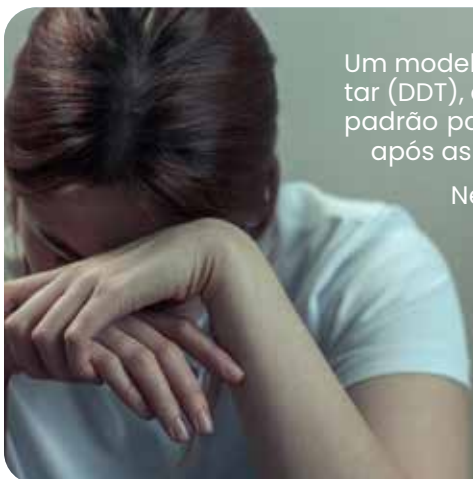
Dr. Michel Haddad | CRM-SP 145.096, RQE 51.131 (Psiquiatria)

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)

A depressão é uma das principais causas de incapacidade, afetando cerca de 300 milhões de pessoas globalmente.^{1,2} O tratamento da depressão pode incluir abordagens psicoterapêuticas, farmacológicas ou neuroestimulatórias.³ Contudo, uma parcela significativa dos pacientes tem respostas subótimas e, mesmo com tratamentos em série, muitos não alcançam remissão completa.^{4,5} Uma maneira de conceituar a questão da não resposta é como "depressão resistente ao tratamento" (DRT). A denominação da DRT tem considerado aqueles pacientes com depressão que não respondem a uma série de tratamentos agudos.^{6,7} No entanto, não há consenso sobre a duração do tratamento, dose ideal ou medidas para avaliar a resposta, embora a DRT seja geralmente definida como falha em responder a dois tratamentos adequados em relação ao

tempo de duração e à dose.^{6,7} Além disso, as definições de DRT raramente incluem a falta de resposta à psicoterapia ou tratamentos neuroestimulatórios e não consideram a intolerância ao tratamento ou a falta de remissão sustentada, cujo risco aumenta com o número de tratamentos falhos.^{4,6,8}

Uma questão semântica também se aplica à terminologia da DRT, uma vez que indica que a resistência pode provir do paciente ou do transtorno e pode direcionar para a não consideração de fatores sociais e ambientais que podem ser impeditivos da recuperação.⁹ Além disso, os termos DRT ou "depressão refratária" podem ser considerados estigmatizantes, pois implicam uma responsabilidade que recai sobre o transtorno ou, potencialmente, sobre o paciente que o apresenta.¹⁰



Um modelo conceitualmente alternativo à DRT é a depressão difícil de tratar (DDT), que reconhece a necessidade de tratamentos especiais além do padrão para casos em que a depressão persiste com alta carga, mesmo após as intervenções habituais.¹¹

Nesse sentido, no modelo de cuidado da DDT é crucial identificar as causas da resistência ao tratamento e otimizar o uso de todas as intervenções disponíveis, como autoajuda, psicoterapia, medicamentos e neuroestimulação, visando não apenas aliviar os sintomas, mas também melhorar a qualidade de vida e o funcionamento do paciente.⁹ Portanto, a DDT considera a depressão como tratável, ao mesmo tempo que reconhece que ela pode estar associada a desafios que podem exigir consideração especial além do fluxo de tratamento padrão.¹²

Na estrutura de cuidado da DDT, quando os pacientes não respondem ao tratamento medicamentoso, fatores farmacocinéticos ou farmacodinâmicos devem ser considerados.⁹ Além disso, influências psicológicas e socioculturais e variáveis psicossociais, como traumas, comorbidades e uso de substâncias, também podem impactar a resposta ao tratamento, exacerbando a resistência e complicando a trajetória clínica.⁹ Compartilhando semelhanças com o gerenciamento de doenças somáticas crônicas, uma investigação clínica detalhada é crucial para identificar os fatores que contribuem para a resistência ao tratamento farmacológico e permitir intervenções personalizadas que visem superar as dificuldades no manejo da depressão e diminuir o estigma da falha terapêutica inicial.¹³

O tratamento de pacientes com DDT demanda uma abordagem multidisciplinar, na qual a medicina personalizada e a combinação de terapias psicológicas com farmacoterapia podem aumentar as chances de recuperação.¹⁴ Portanto, a abordagem inicial na DDT para o gerenciamento dos sintomas deve focar no manejo dos sintomas depressivos e no ensino de estratégias de enfrentamento eficazes.¹² Além disso, os princípios-chave recomendados no gerenciamento de DDT incluem uma avaliação completa, tanto inicialmente quanto em intervalos regulares durante o acompanhamento de longo prazo; a identificação de barreiras ao tratamento bem-sucedido; uma abordagem centrada no paciente com base na tomada de decisão compartilhada; e a otimização das escolhas e doses de medicamentos para cada indivíduo.¹²

A avaliação da adequação de tratamentos anteriores, sejam eles psicológicos, farmacológicos ou neuroestimulatórios, é fundamental.¹²

A análise das falhas de tratamento ao longo do curso da doença, e não apenas durante o episódio atual, é crucial, uma vez que os tipos de medicamentos previamente utilizados podem influenciar as escolhas terapêuticas futuras e o grau de dificuldade esperado no manejo.¹² A resposta insatisfatória a tratamentos específicos também é relevante, por exemplo, dados longitudinais indicam que pacientes que não respondem à terapia eletroconvulsiva têm prognósticos menos favoráveis.¹⁵ Além disso, o uso de testes farmacogenéticos e o monitoramento de níveis sanguíneos podem ajudar a identificar problemas de adesão.⁹

Atualmente, há um número limitado de opções de tratamento farmacológico com evidências robustas de eficácia para pacientes com DDT.¹² As estratégias mais recomendadas em diretrizes de tratamento em casos de resposta insuficiente à primeira linha de farmacoterapia incluem: o aumento da dose do antidepressivo, especialmente em pacientes que apresentam poucos efeitos colaterais ou alguma melhora; a troca de antidepressivo é indicada quando há efeitos colaterais significativos ou falta de resposta ou; a combinação de fármacos pode ser considerada dependendo da resposta parcial ao tratamento inicial.^{16,17}

Cerca de um terço dos pacientes com depressão que recebem tratamento farmacológico não atinge a remissão completa, permanecendo com sintomas residuais que levam a impactos negativos significantes.⁴ Portanto, um objetivo central no tratamento da DDT é otimizar os resultados funcionais, buscando o controle adequado dos sintomas, sendo fundamental também identificar quais sintomas os pacientes associam ao comprometimento funcional e à qualidade de vida.¹⁸

A insônia, a fadiga diurna e o comprometimento cognitivo são sintomas residuais comuns que estão frequentemente associados ao comprometimento funcional e, portanto, devem ser abordados na estratégia de tratamento.¹⁹

A mirtazapina (MTZ), como antagonista do receptor alfa2-adrenérgico, aumenta a neurotransmissão de noradrenalina e serotonina ao bloquear o **feedback** negativo da noradrenalina.^{20,21} Esse mecanismo difere daquele dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), que inibem a recaptação de neurotransmissores, e, em combinação com essas classes, pode aumentar de forma sustentada a disponibilidade de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica.²² Além disso, a MTZ, diferentemente dos ISRSs e IRSNs, atua como agonista inverso no receptor 5-HT_{2C}, o que pode estar relacionado a efeitos terapêuticos específicos.²²

A MTZ demonstrou eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior e da depressão associada a diversas condições, quando comparada a placebo e outros antidepressivos.^{23,24} Por algumas evidências mostrarem que a MTZ possui eficácia comparável à da amitriptilina em pacientes gravemente deprimidos, início de ação mais rápido que o citalopram e menos efeitos adversos do que a venlafaxina, a MTZ foi considerada uma opção promissora para o tratamento da DRT.²⁵⁻²⁷

No entanto, apesar de um estudo pequeno ter demonstrado um efeito benéfico em pacientes com DRT, baixas taxas de remissão foram observadas pelo estudo STAR*D com o uso da MTZ como um terceiro regime de monoterapia antidepressiva após dois ensaios antidepressivos consecutivos sem sucesso.²⁸

Estudos de pequeno e médio porte, bem como relatos de casos, indicam que a combinação de antidepressivos pode trazer benefícios em pacientes com depressão e resposta insuficiente à farmacoterapia.²⁹ Em um estudo duplo-cego com MTZ ou placebo como adjuvante após falha na monoterapia antidepressiva, foi observado que 64% dos pacientes tratados com antidepressivos combinados responderam, com 45,4% alcançando remissão, enquanto apenas 20% dos tratados com monoterapia responderam e 13,3% atingiram remissão.³⁰ Nessa direção, a combinação de paroxetina com MTZ foi mais eficaz do que a

monoterapia com qualquer um dos medicamentos isoladamente.³¹ Ainda, a combinação de MTZ com fluoxetina resultou em 52% de remissão, com taxas de remissão de 58% para MTZ mais venlafaxina e 46% para MTZ mais bupropiona, enquanto a retirada de um dos componentes da combinação causou recaídas em 40% dos indivíduos.³² Entretanto, um estudo recente não encontrou evidências claras de benefício significativo da MTZ, em comparação ao placebo, quando adicionada a um ISRS ou IRSN em pacientes que permaneceram deprimidos após seis semanas de tratamento.³³



Por fim, o termo DDT oferece vantagens em relação a DRT, ao reconhecer a responsabilidade compartilhada entre o médico e o paciente no manejo da doença, além de enfatizar a importância de uma abordagem holística e de longo prazo, adaptada às necessidades individuais de cada paciente e mitigando o estigma associado à depressão.⁹

Assim, o foco também se estende à melhoria do funcionamento pessoal, familiar, profissional e social.¹² A MTZ, apesar de ter eficácia limitada em monoterapia para pacientes com DRT, pode ser uma opção viável em combinação com fármacos antidepressivos, como destacado pela diretriz canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT), que indicou a adição de MTZ como superior a outras combinações.¹⁷

Além disso, a MTZ se apresenta como uma candidata promissora no tratamento de insônia como sintoma residual na DDT.¹² No entanto, mais estudos são necessários para o desenvolvimento de estratégias de tratamento farmacológico associado à complexidade envolvida em pacientes com DDT, incluindo combinações com intervenções não farmacológicas buscando melhorar a qualidade do tratamento.



Referências

1. D.A. Mrazek, J.C. Hornberger, C.A. Altar, I. Degtiar, A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013, *Psychiatr Serv* 65(8) (2014) 977-87.
2. Q. Liu, H. He, J. Yang, X. Feng, F. Zhao, J. Lyu, Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study, *J Psychiatr Res* 126 (2020) 134-40.
3. G.S. Malhi, J.J. Mann, Depression, *Lancet* 392(10161) (2018) 2299-312.
4. A.J. Rush, M.H. Trivedi, S.R. Wisniewski, A.A. Nierenberg, J.W. Stewart, D. Warden, G. Niederrehe, M.E. Thase, P.W. Lavori, B.D. Lebowitz, P.J. McGrath, J.F. Rosenbaum, H.A. Sackeim, D.J. Kupfer, J. Luther, M. Fava, Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report, *Am J Psychiatry* 163(11) (2006) 1905-17.
5. 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.
6. S. Brown, K. Rittenbach, S. Cheung, G. McKean, F.P. MacMaster, F. Clement, Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings from a Systematic Review and Qualitative Interviews, *Can J Psychiatry* 64(6) (2019) 380-7.
7. B.N. Gaynes, L. Lux, G. Gartlehner, G. Asher, V. Forman-Hoffman, J. Green, E. Boland, R.P. Weber, C. Randolph, C. Bann, E. Coker-Schwimmer, M. Viswanathan, K.N. Lohr, Defining treatment-resistant depression, *Depress Anxiety* 37(2) (2020) 134-45.
8. R.H. McAllister-Williams, D.M.B. Christmas, A.J. Cleare, A. Currie, J. Gledhill, L. Insole, A.L. Malizia, M. McGeevrey, R. Morris, L.J. Robinson, M. Scott, P.R.A. Stokes, P.S. Talbot, A.H. Young, Multiple-therapy-resistant major depressive disorder: a clinically important concept, *Br J Psychiatry* 212(5) (2018) 274-8.
9. A.J. Rush, S.T. Aaronson, K. Demyttenaere, Difficult-to-treat depression: A clinical and research roadmap for when remission is elusive, *Aust N Z J Psychiatry* 53(2) (2019) 109-118.
10. K. Demyttenaere, Z. Van Duppen, The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review, *Int J Neuropsychopharmacol* 22(2) (2019) 85-92.
11. W. Paganin, S. Signorini, A. Sciarretta, Difficult-To-Treat Depression. Scoping Review, *Clin Neuropsychiatry* 20(3) (2023) 173-82.
12. R.H. McAllister-Williams, C. Arango, P. Blier, K. Demyttenaere, P. Falkai, P. Gorwood, M. Hopwood, A. Javed, S. Kasper, G.S. Malhi, J.C. Soares, E. Vieta, A.H. Young, A. Papadopoulos, A.J. Rush, The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement, *J Affect Disord* 267 (2020) 264-82.
13. S. Dodd, M. Bauer, A.F. Carvalho, H. Eyre, M. Fava, S. Kasper, S.H. Kennedy, J.P. Khoo, C. Lopez Jaramillo, G.S. Malhi, R.S. McIntyre, P.B. Mitchell, A.M.P. Castro, A. Ratheesh, E. Severus, T. Suppes, M.H. Trivedi, M.E. Thase, L.N. Yatham, A.H. Young, M. Berk, A clinical approach to treatment resistance in depressed patients: What to do when the usual treatments don't work well enough?, *World J Biol Psychiatry* 22(7) (2021) 483-94.
14. M.F. Casey, D.N. Perera, D.M. Clarke, Psychosocial treatment approaches to difficult-to-treat depression, *Med J Aust* 199(S6) (2013) S52-5.
15. S.T. Aaronson, P. Sears, F. Ruvuna, M. Bunker, C.R. Conway, D.D. Dougherty, F.W. Reimherr, T.L. Schwartz, J.M. Zajecka, A 5-Year Observational Study of Patients With Treatment-Resistant Depression Treated With Vagus Nerve Stimulation or Treatment as Usual: Comparison of Response, Remission, and Suicidality, *Am J Psychiatry* 174(7) (2017) 640-8.
16. 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.
17. R.W. Lam, S.H. Kennedy, C. Adams, A. Bahji, S. Beaulieu, V. Bhat, P. Blier, D.M. Blumberger, E. Brietzke, T. Chakrabarty, A. Do, B.N. Frey, P. Giacobbe, D. Gratz, S. Grigoriadis, J. Habert, M. Ishrat Husain, Z. Ismail, A. McGirr, R.S. McIntyre, E.E. Michalak, D.J. Müller, S.V. Parikh, L.S. Quilty, A.V. Ravindran, N. Ravindran, J. Renaud, J.D. Rosenblatt, Z. Samra, G. Saraf, K. Schade, A. Schaffer, M. Sinyor, C.N. Soares, J. Swinson, V.H. Taylor, S.V. Tourjman, R. Uher, M. van Ameringen, G. Vazquez, S. Vigod, D. Voineskos, L.N. Yatham, R.V. Millev, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes, *Can J Psychiatry* 69(9) (2024) 641-87.
18. W.W. IsHak, J. Mirocha, D. James, G. Tobia, J. Vilhauer, H. Fakhry, S. Pi, E. Hanson, R. Nashawati, E.D. Peselow, R.M. Cohen, Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up, *Acta Psychiatr Scand* 131(1) (2015) 51-60.
19. H.J. Conradi, J. Ormel, P. de Jonge, Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study, *Psychol Med* 41(6) (2011) 1165-74.
20. T.H. de Boer, G. Maura, M. Raiteri, C.J. de Vos, J. Wieringa, R.M. Pinder, Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers, *Neuropharmacology* 27(4) (1988) 399-408.
21. T. de Boer, The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission, *Int Clin Psychopharmacol* 10 Suppl 4 (1995) 19-23.
22. Kessler D, Burns A, Tallon D, et al. Combining mirtazapine with SSRIs or SNRIs for treatment-resistant depression: the MIR RCT. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2018 Nov. (Health Technology Assessment, No. 22.63). Disponivel em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533904/> doi:10.3310/hta22630.
23. O. Benkert, M. Muller, A. Szegedi, An overview of the clinical efficacy of mirtazapine, *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 17(S1) (2002) S23-6.
24. A. Cipriani, T.A. Furukawa, G. Salanti, A. Chaimani, L.Z. Atkinson, Y. Ogawa, S. Leucht, H.G. Ruhe, E.H. Turner, J.P.T. Higgins, M. Egger, N. Takeshima, Y. Hayasaka, H. Imai, K. Shinohara, A. Tajika, J.P.A. Ioannidis, J.R. Geddes, Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, *Focus (Am Psychiatr Publ)* 16(4) (2018) 420-9.
25. S. Kasper, M. Zivkov, K.C. Roes, A.G. Pols, Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline, *Eur Neuropsychopharmacol* 7(2) (1997) 115-24.
26. E. Leinonen, J. Skarstein, K. Behnke, H. Agren, J.T. Helsdingen, Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group, *Int Clin Psychopharmacol* 14(6) (1999) 329-37.
27. J.D. Gueiff, M. Anseau, L. Timmerman, S. Kørsgaard, M.-V.S. Group, Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features, *J Clin Psychopharmacol* 21(4) (2001) 425-31.
28. M. Fava, A.J. Rush, S.R. Wisniewski, A.A. Nierenberg, J.E. Alpert, P.J. McGrath, M.E. Thase, D. Warden, M. Biggs, J.F. Luther, G. Niederrehe, L. Ritz, M.H. Trivedi, A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report, *Am J Psychiatry* 163(7) (2006) 1161-72.
29. S. Dodd, D. Horgan, G.S. Malhi, M. Berk, To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy, *J Affect Disord* 89(1-3) (2005) 1-11.
30. L.L. Carpenter, S. Yasmin, L.H. Price, A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine, *Biol Psychiatry* 51(2) (2002) 183-8.
31. P. Blier, G. Gobbi, J.E. Turcotte, C. de Montigny, N. Boucher, C. Hébert, G. Debonnel, Mirtazapine and paroxetine in major depression: a comparison of monotherapy versus their combination from treatment initiation, *Eur Neuropsychopharmacol* 19(7) (2009) 457-65.
32. P. Blier, H.E. Ward, P. Tremblay, L. Laberge, C. Hébert, R. Bergeron, Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study, *Am J Psychiatry* 167(3) (2010) 281-8.
33. D.S. Kessler, S.J. MacNeill, D. Tallon, G. Lewis, T.J. Peters, W. Hollingworth, J. Round, A. Burns, C.A. Chew-Graham, I.M. Anderson, T. Shepherd, J. Campbell, C.M. Dickens, M. Carter, C. Jenkinson, U. Macleod, H. Gibson, S. Davies, N.J. Wiles, Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR), *BMJ* 363 (2018) k4218.

NOVIDADE:

Razapina, o medicamento com múltiplos benefícios terapêuticos no tratamento da depressão maior, lança nova apresentação, 30mg com 60 comprimidos.^{1,2}



Rápido início
de ação³



Melhora a
qualidade do sono
na depressão maior⁴



Melhora
dos sintomas
ansiosos^{5,6}

LANÇAMENTO
60
COMPRIMIDOS



Referências: 1. Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A Review of Therapeutic Uses of Mirtazapine in Psychiatric and Medical Conditions. Prim Care Companion CNS Disord 2013; 15. DOI:10.4088/PCC.13R01525. 2. Bula Razapina (mirtazapina). Reg. MS 1.0047.0464. Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda. Bula do Profissional da Saúde. Bulário Anvisa: Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (anvisa.gov.br). Acesso em Julho 2024. 3. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, et al. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. Cochrane Database Syst Rev 2011; published online Dec 7. DOI:10.1002/14651858.cd006528.pub2. 4. Mi WF, Tabarak S, Wang L, et al. Effects of a gmelatine and mirtazapine on sleep disturbances in major depressive disorder: evidence from polysomnographic and resting-state functional connectivity analyses. Sleep 2020; 43. DOI:10.1093/SLEEP/ZSAA092. 5. Kim JE, Yoon SJ, Kim J, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine in treating major depressive disorder with anxiety symptoms: an 8-week open-label randomised paroxetine-controlled trial. Int J Clin Pract 2011; 65: 323-9. 6. Rifkin-Zybutz R, MacNeill S, Davies SJC, et al. Does anxiety moderate the effectiveness of mirtazapine in patients with treatment-resistant depression? A secondary analysis of the MIR trial. J Psychopharmacol 2020; 34: 1342-9.

RAZAPINA® (mirtazapina) - MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA. Reg. MS - 1.0047.0464. **Apresentações:** comprimidos revestidos de 30 e 45 mg. Embalagens contendo 7, 28 ou 60 comprimidos revestidos (30 mg) ou 28 comprimidos revestidos (45 mg). **Indicações:** tratamento de episódios de depressão maior em adultos. **Contraindicações:** hipersensibilidade à mirtazapina ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto. Não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. **Advertências e precauções:** não deve ser utilizada no tratamento de crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, devido à ausência de dados de segurança e aos relatos de comportamentos suicidas nesta população. Supervisão cuidadosa deve ser realizada aos pacientes com risco de suicídio/pensamentos suicidas ou piora clínica de tal quadro. Pode ocorrer depressão da medula óssea, evidenciada por granulocitopenia ou agranulocitose, por isso um hemograma deve ser realizado se aparecerem sinais de infecção. O tratamento deve ser descontinuado caso ocorra icterícia. Pode ocorrer acatisia ou agitação psicomotora, hiponatremia e síndrome serotoninérgica. Recomenda-se realizar um monitoramento cuidadoso em pacientes com epilepsia, síndrome cerebral orgânica, deterioração hepática ou renal, doenças cardíacas, pressão arterial baixa e diabetes mellitus. Pode haver piora de sintomas psicóticos em pacientes com esquizofrenia e indução da fase maníaca em pacientes bipolares que estiverem sendo tratados na fase depressiva. Recomenda-se cuidado com pacientes com distúrbios de micção como hipertrofia prostática e pacientes com glaucoma de ângulo estreito agudo e aumento da pressão intraocular. A interrupção abrupta após um tratamento por longo prazo pode causar sintomas de abstinência. **Gravidez e lactação:** Deve-se tomar cuidado ao prescrever mirtazapina para mulheres grávidas. Se mirtazapina for utilizada até ou pouco antes do nascimento, recomenda-se o monitoramento pós-natal do recém-nascido devido aos possíveis efeitos da descontinuação. A decisão quanto à continuação ou interrupção do tratamento e/ou da amamentação tomada levando em conta o benefício do aleitamento para a criança e do tratamento com mirtazapina para a mãe. **Interações medicamentosas:** não deve ser administrada concomitantemente com inibidores da MAO ou dentro de duas semanas após a descontinuação da terapia com inibidores da MAO.

A coadministração com outras substâncias ativas serotoninérgicas (L-triptofano, triptanos, tramadol, linezolida, SSRIs, venlafaxina, lítio e preparações de Erva de São João - Hypericum perforatum) deve ser feita com monitoramento clínico mais cuidadoso. A mirtazapina pode aumentar as propriedades sedativas de benzodiazepinas e outros sedativos, bem como o efeito depressivo do álcool no SNC. É aconselhável monitorar a INR em indivíduos em uso de varfarina. A dose de mirtazapina deve ser aumentada com o uso de carbamazepina, fenitoína ou qualquer outro indutor do metabolismo hepático (como a rifampicina). O uso de cetoconazol, cimetidina, potentes inibidores do CYP3A4, inibidores da HIV protease, antifúngicos azóis, eritromicina, cimetidina ou nefazodona podem aumentar a concentração da mirtazapina. **Reações adversas mais frequentes:** aumento de apetite e de peso, sonolência, sedação, cefaleia, secura da boca, sonhos anormais, confusão, ansiedade, insônia, letargia, vertigem, tremor, hipotensão ortostática, náusea, diarreia, vômito, exantema, artralgia, mialgia, dor nas costas, edema periférico, fadiga. **Reações adversas com frequência desconhecida:** depressão da medula óssea (granulocitopenia, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia), eosinofilia, hiperprolactinemia, hiponatremia, ideação suicida, comportamento suicida, sonambulismo, convulsões, síndrome serotoninérgica, parestesia oral, disartria, edema bucal, salivação aumentada, síndrome de Stevens-Johnson e outras reações cutâneas graves, rabdomiólise, retenção urinária, priapismo, edema generalizado, edema localizado, aumento da creatina quinase. **Posologia:** dose diária entre 15 mg e 45 mg (dose inicial 15 ou 30 mg) com aumento de dose, se necessário. A dose recomendada para idosos é a mesma que a recomendada para adultos, porém o aumento na dose deve ser realizado sob cuidadosa supervisão. Pacientes com depressão devem ser tratados por um período de pelo menos 6 meses para garantir que estejam livres de sintomas. Recomenda-se descontinuar o tratamento com mirtazapina gradativamente, a fim de evitar os sintomas de abstinência. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.**

CONTRAINDICAÇÕES: pacientes com hipersensibilidade à mirtazapina ou a quaisquer outros componentes da fórmula do produto. Não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** não deve ser administrada concomitantemente com inibidores da MAO. Evitar o uso concomitante de álcool e sedativos. **RAZAPINA®** é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos nem opere máquinas, pois suas habilidades e atenção podem estar prejudicadas.

Para maiores informações, consulte a bula completa do medicamento (versão de 29/07/2022- VPS07).

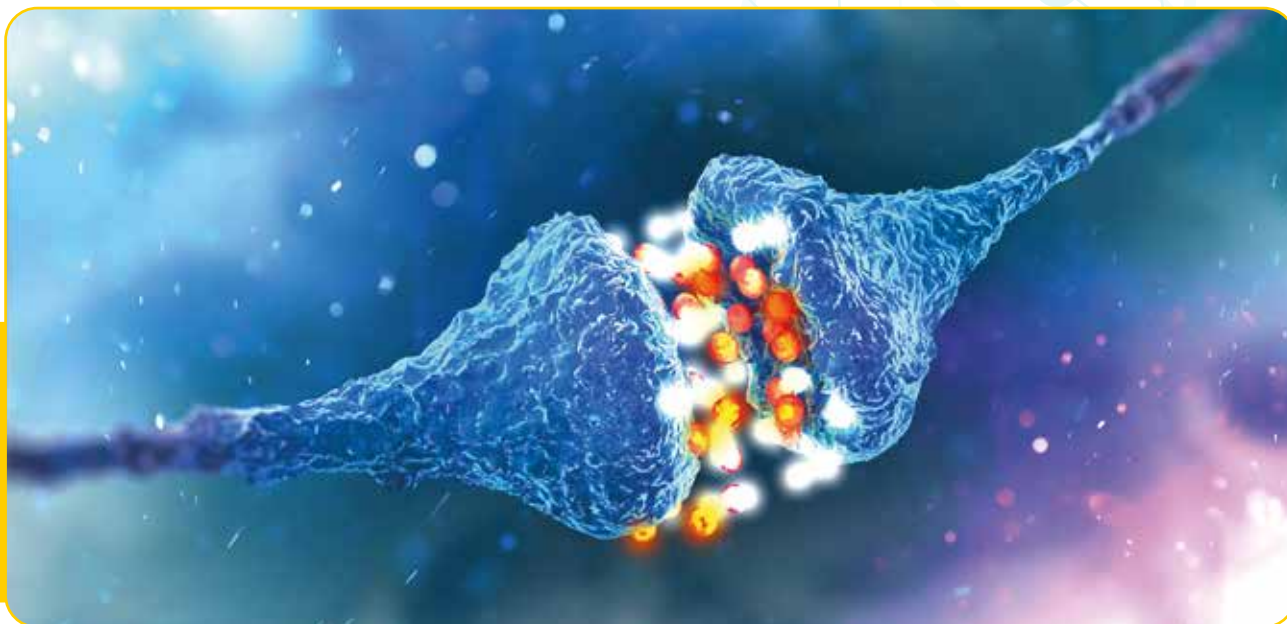
Material exclusivo a profissionais prescritores e dispensadores de medicamentos. 3007010 - MP 290.24 / BR2411144832 Novembro 2024.



Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Antônio Rasteiro Filho (marginal da PR 445), 1920
Parque Industrial José Garcia Gimenos
CEP: 86183-751 - Cambé / PR - Brasil



Cérebro conectado: anamnese na era digital e efeitos na neuroplasticidade



Highlights BippZine baseados na palestra oferecida pelo laboratório Cristália e ministrada por Dra. Carmita Abdo (CRM-SP 22.932, RQE 6.285 – Psiquiatria), Dr. Fernando Campos Gomes Pinto (CRM-SP 90.797, RQE 44.986 – Neurocirurgia) e Dr. Michel Haddad (CRM-SP 145.096 – RQE 51.131 – Psiquiatria) no evento Congress on Brain Behavior and Emotions, 2024.

Formar novas conexões neuronais ao longo da vida é essencial para o desenvolvimento, a aprendizagem, a memória e a recuperação de lesões cerebrais.¹ A neuroplasticidade permite ao cérebro adaptar-se a novas situações e compensar déficits causados por danos, mantendo e melhorando suas funções.¹ O conceito de neuroplasticidade abrange diversos mecanismos adaptativos, incluindo mudanças na potenciação e depressão sináptica, formação de novas sinapses, alterações na estrutura e função dos neurônios, e geração de novos neurônios.¹

A aquisição de novas habilidades e conhecimentos reforça as conexões neuronais e promove a formação de novas sinapses.¹ Além disso, exercícios físicos regulares e sono adequado aumentam a neurogênese e melhoram a função cognitiva.¹⁻⁴ Outros fatores diretamente relacionados com a promoção da neuroplasticidade envolvem dietas ricas em

antioxidantes, ácidos graxos ômega-3 e outros nutrientes essenciais.⁵ Por outro lado, o estresse crônico pode afetar negativamente a plasticidade neural.⁶

Mudanças cognitivas e comportamentais significativas em resposta às novas tecnologias são moldadas pela neuroplasticidade cerebral.⁷ A interação contínua com dispositivos tecnológicos, como *smartphones* e computadores, leva a alterações nas conexões neurais, ajustando-se às tarefas e habilidades frequentemente utilizadas.⁷ Essa adaptabilidade pode impactar a atenção e a execução de multitarefas, com a internet e dispositivos móveis alterando a forma como as pessoas gerenciam seu foco.⁸ Portanto, uma diminuição na capacidade de atenção sustentada e no foco profundo tem sido associada como uma consequência do processo de adaptabilidade induzido pela tecnologia.^{9,10}

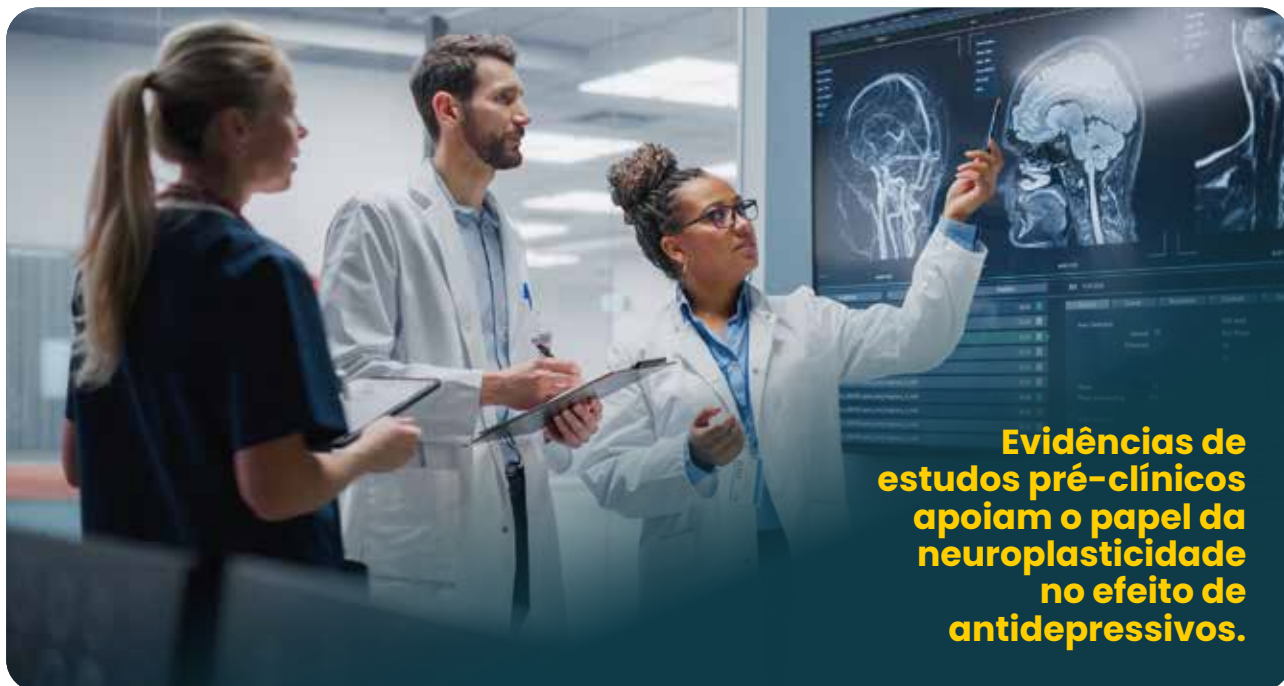
O fácil e rápido acesso à informação por meio da internet altera a maneira como o cérebro processa e armazena informações, podendo interferir na retenção das informações buscadas, uma vez que a procura e a utilização de dados conforme a demanda são rapidamente alcançadas.¹¹ Alternativamente, pode haver uma melhor coordenação, percepção espacial e habilidades de navegação com o uso repetido de *videogames* e outras tecnologias interativas.¹²

No geral, a tecnologia transformou a comunicação e a interação social, permitindo conexões instantâneas via redes sociais, mensagens e videoconferências.¹³ Isso melhora a competência em comunicação escrita e multimodal, mas pode prejudicar a qualidade das interações face a face.¹³

No campo educacional, ferramentas digitais como tutoriais *online* e *e-learning* revolucionam o aprendizado, facilitando o estudo auto-dirigido e personalizado.¹⁴ Entretanto, o uso de tecnologias, especialmente de redes sociais e jogos, ativa os sistemas de recompensa do cérebro, liberando dopamina e, potencialmente, levando à dependência.¹⁵ Ainda, o uso excessivo de dispositivos eletrônicos antes de dormir interfere no sono devido à luz azul, afetando a produção de melatonina e prejudicando a função cognitiva, a memória e o bem-estar geral.¹⁶

As funções cognitivas e emocionais reguladas pela neuroplasticidade são frequentemente alteradas em transtornos psiquiátricos.^{17,18} Pacientes com esses transtornos apresentam mecanismos neuroplásticos modificados, e isso influencia diretamente a manifestação e progressão dos sintomas.^{17,19} O estresse é um fator significativo na precipitação dos sintomas psiquiátricos, afetando diversos fatores neuroendócrinos, inflamatórios, de estresse oxidativo e do eixo intestino-cérebro.¹⁷ Esses fatores podem modular respostas neuroplásticas e contribuir para a fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos.¹⁷

A efetividade do tratamento de transtornos psiquiátricos pode estar relacionada à modulação de mecanismos neuroplásticos.²⁰ Com a elucidação das vias moleculares e celulares que regulam a função neuronal, a pesquisa avançou além dos receptores de neurotransmissores monoaminérgicos, focando em cascatas de sinalização intracelular, expressão gênica e tradução de proteínas como centrais para a ação de medicamentos antidepressivos.²⁰ Evidências de estudos pré-clínicos apoiam o papel da neuroplasticidade no efeito de antidepressivos. Por exemplo, ratos expostos ao estresse apresentam comportamento tipo depressivo acompanhado por uma redução na arborização dendrítica de neurônios em várias regiões cerebrais.²¹



Evidências de estudos pré-clínicos apoiam o papel da neuroplasticidade no efeito de antidepressivos.

Uma das primeiras evidências do papel da neuroplasticidade no mecanismo de ação dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) em humanos foi observada em voluntários saudáveis tratados com escitalopram utilizando um radioligante que se liga à glicoproteína 2A da vesícula sináptica.²² Os resultados encontrados sugerem que a plasticidade sináptica cerebral evolui ao longo de três a cinco semanas em humanos saudáveis após a ingestão diária de escitalopram.²² Outro estudo clínico que utilizou técnicas de neuroimagem também sugeriu a habilidade do escitalopram em regular a reatividade emocional da amígdala.²³

Um padrão neurodegenerativo acompanhado por respostas neuroimunes, como aumento da ativação microglial, tem sido observado na fisiopatologia da esquizofrenia.^{24,25} Esse padrão neurodegenerativo e a perda de contatos sinápticos na esquizofrenia podem estar relacionados a processos de excitotoxicidade, estresse oxidativo desencadeado por disfunção mitocondrial e neuroinflamação.²⁶ Antipsicóticos podem modular alguns desses processos, como diminuição dos níveis de glutamato ou de marcadores de estresse oxidativo, exercendo efeito neuroprotetor.^{27,28}

O lítio é um psicofármaco capaz de modular diferentes vias neuroplásticas para induzir seu efeito terapêutico.²⁹ Em termos de plasticidade sináptica, o lítio atua tanto em nível pré-sináptico quanto pós-sináptico, regulando as neurotransmissões excitatórias e inibitórias, levando à restauração do balanço excitatório/inibitório.³⁰ Os mecanismos de ação do lítio envolvem a modulação de vias de sinalização relacionadas diretamente ao controle de respostas neuroplásticas, como a via do AMPc, que regula a expressão de fatores neuroprotetores como o BDNF (*Brain-derived Neurotrophic Factor*); a via de fosfatidilinositol, que reduz a autofagia; e a via da GSK-3, que facilita a via Akt/mTOR, associada à sinaptogênese.³⁰ Em um estudo longitudinal com pacientes com transtorno bipolar, pôde-se observar um aumento do volume de matéria cinzenta no grupo tratado com lítio, em comparação ao basal, sugerindo seu efeito neuroplástico.³¹

Contudo, tanto as intervenções farmacológicas quanto as psicoterapêuticas parecem interferir nas respostas neuroplásticas.³² Por exemplo, alguns dados já demonstraram que a terapia cognitivo-comportamental reduziu tanto o volume quanto a ativação da amígdala em pacientes com transtorno de ansiedade social.³² Além disso, a forma de modulação da neuroplasticidade pode diferir entre a psicoterapia e a farmacoterapia, sugerindo indícios do benefício da combinação das duas abordagens no tratamento dos transtornos psiquiátricos.³³



Por fim, as adaptações cerebrais moldadas por meio da neuroplasticidade são resultado da incrível capacidade do cérebro de se ajustar às exigências e oportunidades do ambiente tecnológico moderno, permitindo ao tecido encefálico alterar sua estrutura e função em resposta a experiências ou aprendizados.

No entanto, é crucial equilibrar o uso da tecnologia com práticas que promovam a saúde mental e física, garantindo que os benefícios sejam maximizados e os impactos negativos, atenuados.

Além disso, mecanismos neuroplásticos estão envolvidos na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, e tratamentos com psicofármacos, como antidepressivos, lítio e antipsicóticos, assim como psicoterapias, destacam o papel das respostas neuroplásticas na indução dos efeitos terapêuticos dos psicofármacos.

Referências

1. P. Marzola, T. Melzer, E. Pavesi, J. Gil-Mohapel, P.S. Brocardo, Exploring the Role of Neuroplasticity in Development, Aging, and Neurodegeneration, *Brain Sci* 13(12) (2023).
2. S. Colcombe, A.F. Kramer, Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study, *Psychol Sci* 14(2) (2003) 125-30.
3. K.I. Erickson, M.W. Voss, R.S. Prakash, C. Basak, A. Szabo, L. Chaddock, J.S. Kim, S. Heo, H. Alves, S.M. White, T.R. Wojcicki, E. Mailey, V.J. Vieira, S.A. Martin, B.D. Pence, J.A. Woods, E. McAuley, A.F. Kramer, Exercise training increases size of hippocampus and improves memory, *Proc Natl Acad Sci U S A* 108(7) (2011) 3017-22.
4. M. Gorgoni, A. D'Atri, G. Lauri, P.M. Rossini, F. Ferlazzo, L. De Gennaro, Is sleep essential for neural plasticity in humans, and how does it affect motor and cognitive recovery?, *Neural Plast* 2013 (2013) 103949.
5. J.W. Pickersgill, C.V. Turco, K. Ramdeo, R.S. Rehsi, S.D. Foglia, A.J. Nelson, The Combined Influences of Exercise, Diet and Sleep on Neuroplasticity, *Front Psychol* 13 (2022) 831819.
6. A.K. Gellner, A. Sitter, M. Rackiewicz, M. Sylvester, A. Philipsen, A. Zimmer, V. Stein, Stress vulnerability shapes disruption of motor cortical neuroplasticity, *Transl Psychiatry* 12(1) (2022) 91.
7. M. Korte, The impact of the digital revolution on human brain and behavior: where do we stand?, *Dialogues Clin Neurosci* 22(2) (2020) 101-111.
8. N. Matthews, J.B. Mattingley, P.E. Dux, Media-multitasking and cognitive control across the lifespan, *Scientific Reports* 12(1) (2022) 4349.
9. E. Ophir, C. Nass, A.D. Wagner, Cognitive control in media multitaskers, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106(37) (2009) 15583-7.
10. M.R. Uncapher, A.D. Wagner, Minds and brains of media multitaskers: Current findings and future directions, *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(40) (2018) 9889-9896.
11. J.A. Firth, J. Torous, J. Firth, Exploring the Impact of Internet Use on Memory and Attention Processes, *Int J Environ Res Public Health* 17(24) (2020).
12. K. Murias, K. Kwok, A.G. Castillejo, I. Liu, G. Iaria, The effects of video game use on performance in a virtual navigation task, *Computers in Human Behavior* 58 (2016) 398-406.
13. D. Meshi, D.I. Tamir, H.R. Heekeren, The Emerging Neuroscience of Social Media, *Trends Cogn Sci* 19(12) (2015) 771-782.
14. R. Raja, P.C. Nagasubramani, Impact of modern technology in education, *Journal of Applied and Advanced Research* 3(1) (2018) 33-35.
15. A. Rizzo, D. Alparone, Surfing Alone: From Internet Addiction to the Era of Smartphone Dependence, *MDPI*, 2024, p. 436.
16. M.I. Silvani, R. Werder, C. Perret, The influence of blue light on sleep, performance and wellbeing in young adults: A systematic review, *Front Physiol* 13 (2022) 943108.
17. S. Chen, K. Wang, H. Wang, Y. Gao, K. Nie, X. Jiang, H. Su, Y. Tang, F. Lu, H. Dong, Z. Wang, The therapeutic effects of saikosaponins on depression through the modulation of neuroplasticity: From molecular mechanisms to potential clinical applications, *Pharmacol Res* 201 (2024) 107090.
18. E.F. Osimo, K. Beck, T. Reis Marques, O.D. Howes, Synaptic loss in schizophrenia: a meta-analysis and systematic review of synaptic protein and mRNA measures, *Molecular Psychiatry* 24(4) (2019) 549-561.
19. R.J. Schloesser, J. Huang, P.S. Klein, H.K. Manji, Cellular plasticity cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder, *Neuropsychopharmacology* 33(1) (2008) 110-33.
20. C.J. Harmer, R.S. Duman, P.J. Cowen, How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches, *Lancet Psychiatry* 4(5) (2017) 409-418.
21. J.M. Bessa, D. Ferreira, I. Melo, F. Marques, J.J. Cerqueira, J.A. Palha, O.F. Almeida, N. Sousa, The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling, *Mol Psychiatry* 14(8) (2009) 764-73, 739.
22. A. Johansen, S. Armand, P. Plavén-Sigra, A. Nasser, B. Ozenne, I.N. Petersen, S.H. Keller, J. Madsen, V. Beliveau, K. Møller, A. Vassilieva, C. Langley, C. Svarer, D.S. Stenbæk, B.J. Sahakian, G.M. Knudsen, Effects of escitalopram on synaptic density in the healthy human brain: a randomized controlled trial, *Molecular Psychiatry* 28(10) (2023) 4272-4279.
23. B.R. Godlewska, R. Norbury, S. Selvaraj, P.J. Cowen, C.J. Harmer, Short-term SSRI treatment normalises amygdala hyperactivity in depressed patients, *Psychol Med* 42(12) (2012) 2609-17.
24. O. Pasternak, C.F. Westin, S. Bouix, L.J. Seidman, J.M. Goldstein, T.U. Woo, T.L. Petryshen, R.I. Meshulam-Gately, R.W. McCarley, R. Kikinis, M.E. Shenton, M. Kubicki, Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset, *J Neurosci* 32(48) (2012) 17365-72.
25. B.N. van Berckel, M.G. Bossong, R. Boellaard, R. Kloet, A. Schuitmaker, E. Caspers, G. Luurtsema, A.D. Windhorst, W. Cahn, A.A. Lammertsma, R.S. Kahn, Microglia activation in recent-onset schizophrenia: a quantitative (R)-[11C]PK11195 positron emission tomography study, *Biol Psychiatry* 64(9) (2008) 820-2.
26. G. De Simone, B. Mazza, L. Vellucci, A. Barone, M. Ciccirelli, A. de Bartolomeis, Schizophrenia Synaptic Pathology and Antipsychotic Treatment in the Framework of Oxidative and Mitochondrial Dysfunction: Translational Highlights for the Clinics and Treatment, *Antioxidants (Basel)* 12(4) (2023).
27. A. Egerton, A. Bhachu, K. Merritt, G. McQueen, A. Szulc, P. McGuire, Effects of Antipsychotic Administration on Brain Glutamate in Schizophrenia: A Systematic Review of Longitudinal, *Front Psychiatry* 8 (2017) 66.
28. F. Zerin Khan, S.P. Sultana, N. Akhter, A.S.M. Mosaddek, Effect of Olanzapine and Risperidone on Oxidative Stress in Schizophrenia Patients, *ibbjorg* 4(2) (2018) 89-97.
29. R. Nayak, I. Rosh, I. Kustanovich, S. Stern, Mood Stabilizers in Psychiatric Disorders and Mechanisms Learnt from In Vitro Model Systems, *Int J Mol Sci* 22(17) (2021).
30. G.S. Malhi, M. Tanious, P. Das, C.M. Coulston, M. Berk, Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. Current understanding, *CNS Drugs* 27(2) (2013) 135-53.
31. I.K. Lyoo, S.R. Dager, J.E. Kim, S.J. Yoon, S.D. Friedman, D.L. Dunner, P.F. Renshaw, Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: a longitudinal brain imaging study, *Neuropsychopharmacology* 35(8) (2010) 1743-50.
32. K.N. Mönnson, A. Salami, A. Frick, P. Carlbring, G. Andersson, T. Furmark, C.J. Boraxbekk, Neuroplasticity in response to cognitive behavior therapy for social anxiety disorder, *Transl Psychiatry* 6(2) (2016) e727.
33. K. Goldapple, Z. Segal, C. Garson, M. Lau, P. Bieling, S. Kennedy, H. Mayberg, Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy, *Arch Gen Psychiatry* 61(1) (2004) 34-41.

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
monohidrato

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 monoaminooxidase (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 monoaminooxidase (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 monoaminooxidase (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. **Revvia[®], 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[®]



Revvia[®]



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

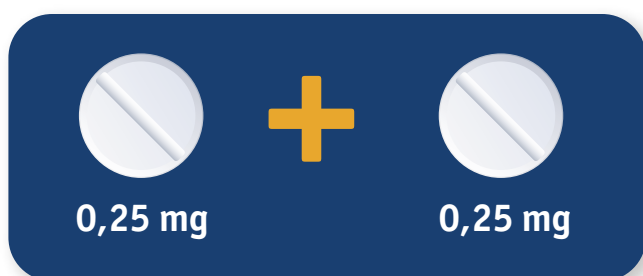
RIVOTRIL® (clonazepam) 0,5 mg ou 2 mg comprimido revestido, 0,25 mg comprimido sublingual, 2,5 mg/mL solução oral. Reg. M.S.: 1.1524.0011. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL, USO ADULTO E PEDIÁTRICO. INDICAÇÕES: indicado para tratamentos de epilepsias e espasmos infantis (síndrome de West). Também é indicado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

Referências do anúncio: 1. MCNAUGHTON, Emily C. et al. Patient attitudes toward and goals for MDD treatment: a survey study. Patient preference and adherence, v. 13, p. 959, 2019. 2. KENNEDY, Sidney H. et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. European neuropsychopharmacology, v. 26, n. 2, p. 378-389, 2016. 3. CARRUTHERS, Helen R. et al. The Manchester Color Wheel: development of a novel way of identifying color choice and its validation in healthy, anxious and depressed individuals. BMC medical research methodology, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2010. 4. KENNEDY, Sidney H. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. The Canadian Journal of Psychiatry, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016. 5. GORWOOD, Philip et al. Agomelatine in Standard Medical Practice in Depressed Patients: Results of a 1 Year Multicentre Observational Study In France. Clinical Drug Investigation, v.40, p.1009-1020, 2020. 6. KENNEDY, Sidney H. Beyond Response: Aiming for Quality Remission in Depression. Advances in Therapy, v. 39, n. 1, p. 20-28, 2022. 7. Bula Profissional de Saúde Valdoxan®.

Contextualização do anúncio: 1a. Pacientes que participaram de forma construtiva na sua jornada de tratamento apresentam desfechos mais positivos. E considerando as expectativas que os pacientes têm durante o tratamento antidepressivo, como: se sentir melhor, melhora da saúde física, do funcionamento cognitivo, além da melhora dos aspectos sociais, interpessoais e ocupacionais; seus objetivos estão relacionados à funcionalidade diária. 3*. Estudo apresentou diferentes tons de cores para voluntários saudáveis e indivíduos deprimidos e ansiosos. O tom amarelo foi frequentemente associado ao humor normal, enquanto o cinza e suas tonalidades foi atribuído ao humor ansioso ou deprimido. 5a. Valdoxan® apresenta eficácia robusta através de benefícios exclusivos comprovados a partir de estudos com agomelatina. Dentre os benefícios exclusivos, temos: modo de ação específico e único, com a regulação do ritmo biológico, melhora da cognição e melhora rápida da falta de prazer e interesse (anedonia), mais segurança cardiovascular e clínica, sem alterar parâmetros cardiometabólicos, e facilidade de uso com uma posologia simples, além da melhora de sintomas depressivos e ansiosos desde a primeira semana de tratamento. 6*. Estudo destaca a importância de avaliar os resultados funcionais e a melhora dos sintomas no tratamento antidepressivo, visto que nem todos os pacientes que atingem uma remissão sintomática também alcançam uma remissão funcional. Para que os pacientes deprimidos sejam capazes de atingir a recuperação plena é preciso que o objetivo do tratamento seja a recuperação funcional, além da sintomática.

CONTRAINDICAÇÃO: não usar na insuficiência hepática. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** não utilizar em associação com ciprofloxacino e fluvoxamina. **PRECAUÇÃO:** os exames de função hepática devem ser realizados em todos os pacientes.

APRESENTAÇÃO: Caixas contendo 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos de VALDOXAN® 25 mg. **COMPOSIÇÃO:** Comprimido revestido contendo 25 mg de agomelatina/cada. Contém lactose como excipiente. **INDICAÇÕES:** Tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) e do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) em adultos. Tratamento de episódios moderados a graves do transtorno depressivo maior (TDM) em adolescentes (faixa etária: 12 a 17 anos) não responsivos à psicoterapia. Uso deve ser combinado com psicoterapia para esta população. **POSOLOGIA E MODO DE USO*:** Uso oral. A dose diária recomendada de VALDOXAN® é de um comprimido de 25 mg que deve ser tomado ao deitar-se. 2 semanas após o início do tratamento para TDM, se não houver melhora dos sintomas, a dose para adultos poderá ser aumentada para 50 mg uma vez ao dia. Nenhum ajuste de dose é recomendado para a faixa etária de 12 até 17 anos. 4 semanas após o início do tratamento para TAG, se não houver melhora dos sintomas, a dose para adultos pode ser aumentada para 50 mg uma vez ao dia. Devem ser realizados testes de função hepática em todos os pacientes (adultos e adolescentes) antes de iniciar o tratamento. **O tratamento não deve ser iniciado se as transaminases excederem em 3 vezes o limite superior normal. Durante o tratamento, as transaminases devem ser monitoradas periodicamente após cerca de 3 e 6 semanas (fim da fase aguda), após 12 e 24 semanas (fim da fase de manutenção) e, posteriormente, quando for clinicamente indicado. O tratamento deve ser descontinuado se níveis de transaminases séricas excederem 3 vezes o limite superior do intervalo normal. Quando a dose for aumentada, em adultos, os testes de função hepática devem ser realizados novamente, com a mesma frequência com que são feitos no início do tratamento.** A decisão do aumento da dose, permitida apenas em adultos, deve ser equilibrada com um risco maior de elevação das transaminases. Qualquer aumento da dose para 50 mg deve ser feito com base no risco/benefício individual de cada paciente adulto e respeitando estritamente o monitoramento dos testes de função hepática. Os pacientes deverão ser tratados durante pelo menos 6 meses. Para adolescentes, não se espera que a eficácia após 12 semanas seja diferente da observada em adultos. **CONTRAINDICAÇÕES*:** hipersensibilidade a agomelatina ou a um dos excipientes. Insuficiência hepática (ex. cirrose ou doença hepática ativa) ou transaminases superiores a 3 vezes o limite superior do intervalo normal. Uso concomitante de inibidores potentes da CYP1A2 (ex. fluvoxamina, ciprofloxacino). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES*:** Casos de lesão hepática, incluindo insuficiência hepática (poucos casos foram excepcionalmente relatados com desfecho fatal ou transplante de fígado em pacientes com fatores de risco hepático), elevação nos níveis de enzimas hepáticas, excedendo 10 vezes o limite superior do intervalo normal, hepatite e icterícia foram relatados em doentes tratados com VALDOXAN®. Deve-se ter cuidado antes de começar o tratamento. VALDOXAN® deve ser prescrito apenas após cuidadosa consideração dos benefícios e riscos em pacientes com fatores de risco para lesão hepática, isto é, obesidade/excesso de peso/esteatose hepática não alcoólica, diabetes, desordem no uso do álcool e/ou consumo substancial de álcool e em pacientes em uso concomitante com medicamentos associados ao risco de lesão hepática.

Monitoração da função hepática - Devem ser realizados testes de função hepática em todos os pacientes e o tratamento não deve ser iniciado em pacientes com valores basais de ALAT e/ou ASAT > 3 vezes o limite superior do normal. Deve-se ter cuidado quando VALDOXAN® for administrado por pacientes com níveis elevados de transaminases no pré-tratamento (> limite superior dos intervalos normais e ≤ a 3 vezes o limite superior do intervalo normal). **Frequência dos testes de função hepática** - teste de função hepática deve ser realizado em todos os pacientes. Qualquer paciente que apresente o aumento das transaminases séricas, deve repetir os testes da sua função hepática dentro de 48 horas. **Durante o período do tratamento** - a terapêutica deve ser descontinuada se o aumento das transaminases séricas exceder em 3 vezes o limite superior normal e devem ser realizados testes regulares de função hepática até que as transaminases séricas voltem ao normal. Se existirem sintomas ou sinais de lesão hepática potencial, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. **Pacientes menores de 12 anos com TDM** - não recomendado. **Pacientes menores que 18 anos com TAG** – não recomendado. **Pacientes idosos com TDM** - não deve ser usado em pacientes ≥ 75 anos. **Pacientes idosos com TAG** - não deve ser usado em pacientes ≥ 65 anos. **Pacientes idosos com demência** - não deve ser usado. **Transtorno Bipolar/Mania/Hipomania** - deve ser utilizado com cautela e descontinuado se o paciente desenvolver sintomas maníacos. **Suicídio/pensamentos suicidas** - pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. **Fertilidade e Gravidez** - uso não recomendado. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação** - **Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista. Condução e utilização de máquinas** – a ocorrência de vertigens e sonolência deve ser considerada início do tratamento ou após o aumento da dose. **Não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento se estiver sentindo alguma das reações destacadas acima, pois a habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas. Intolerância à lactose** - **Atenção: Este medicamento contém lactose e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose. Corantes: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas. INTERAÇÕES*:** Contraindicado em associação aos inibidores potentes do CYP1A2. Não recomendado com álcool e inibidores moderados do CYP1A2. **REAÇÕES ADVERSAS*:** **Muito comum** - cefaleia. **Comum** - ansiedade, sonhos anormais, vertigens, sonolência, insônia, náusea, diarreia, constipação, dor abdominal, vômitos, aumentos de ALAT e/ou ASAT, lombalgia, fadiga, ganho de peso. **Incomum** - comportamento e pensamentos suicidas, agitação, irritabilidade, inquietação, agressão, pesadelos, mania/hipomania, enxaqueca, parestesia, síndrome das pernas inquietas, visão turva, zumbido, aumento da gama- glutamyltransferase, hiperidrose, eczema, prurido, urticária, mialgia perda de peso. **Raro** - alucinação, estado de confusão, acatisia, hepatite, fosfatase alcalina aumentada, insuficiência hepática, icterícia, erupção cutânea eritematosa, edema de face e angioedema, retenção urinária. **PROPRIEDADES/SUPERDOSAGEM*:** A experiência na superdose é limitada e não se conhece nenhum antídoto específico para a agomelatina. O tratamento deve ser feito de acordo os sintomas clínicos e um monitoramento de rotina. **Mecanismo de Ação** - a agomelatina é um agonista melatoninérgico (receptores MT1 e MT2) e antagonista 5-HT2C. VALDOXAN® ressincroniza o ritmo circadiano, conforme modelos animais com ritmo circadiano alterado, e aumenta a liberação de noradrenalina e dopamina especificamente no córtex frontal, sem influência sobre os níveis extracelulares de serotonina.

* Para informação completa, consulte a bula do produto. Medicamento registrado sob nº 1.1278.0073. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** Laboratórios Servier do Brasil Ltda. Estrada dos Bandeirantes, 4211 – Jacarepaguá – RJ – CEP 22775-113. SAC: 0800-703-3431. **V10.**

VALDOXAN® É UM MEDICAMENTO. DURANTE O SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Valdoxan®

agomelatina 25mg

Devolve cores à vida^{#1,2,3*}

Confira o vídeo!

AGOMELATINA:
um novo olhar sobre a
depressão e ansiedade

Dr. Álvaro Estima (CRM-RJ 52.0020529-7)
e Dr. Michel Haddad
(CRM-SP 145.096, RQE 51.131)



Reconhecido como 1ª linha
de tratamento pelo CANMAT^{**4}

Robusta eficácia
SINTOMÁTICA e
FUNCIONAL^{2, 5ª, 6*}



Imagens meramente ilustrativas

De um a dois
comprimidos
antes de dormir^{7*}

MAIOR ADESÃO AO TRATAMENTO

Equilíbrio entre eficácia e tolerabilidade⁶

[#]Devolve cores à vida considerando resultado do estudo a associação das cores cinza com o humor deprimido.

^{*}A partir da melhora funcional, avaliada pela escala SDS, "Devolver a vida" abrange aspectos da vida social, familiar e profissional/acadêmica.

^{**} Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments. ^{7*} A dose de 2 comprimidos é apenas para pacientes adultos.