

**Sintomas negativos na esquizofrenia:
uma atualização sobre o cenário atual
e o futuro do tratamento**

**Estratégias promissoras para a prevenção de
danos cerebrais relacionados ao álcool por meio
do gerenciamento otimizado da abstinência**

**Hormônio folículo-estimulante (FSH): mais do
que um marcador da menopausa, FSH como
uma fronteira para a saúde mental feminina**

Artigos satélites:

A Captura do Inconsciente pelo Virtual

**Diagnóstico e tratamento
no espectro bipolar**



11



Aproveite tudo da
família BIPP



Sumário

Sintomas negativos na esquizofrenia: uma atualização sobre o cenário atual e o futuro do tratamento

Pág. 4

Estratégias promissoras para a prevenção de danos cerebrais relacionados ao álcool por meio do gerenciamento otimizado da abstinência

Pág. 8

Hormônio folículo-estimulante (FSH): mais do que um marcador da menopausa, FSH como uma fronteira para a saúde mental feminina

Pág. 14

Artigos satélites

A Captura do Inconsciente pelo Virtual

Pág. 18

Diagnóstico e tratamento no espectro bipolar

Pág. 23



Não deixe de conferir os cursos da BIPPzine!

Nota editorial

Caros leitores,

É com grande satisfação que apresentamos a 11ª edição da BIPPzine, uma publicação dedicada a trazer atualizações científicas essenciais para a prática clínica. Nosso compromisso é fornecer um conteúdo relevante e embasado, auxiliando médicos e profissionais de saúde a compreenderem as novas descobertas que impactam diretamente o manejo dos transtornos neurológicos e psiquiátricos. Nesta edição, reunimos temas de grande importância para a prática clínica e a pesquisa translacional.

Em primeiro lugar, exploramos os sintomas negativos na esquizofrenia, abordando uma visão sobre avanços na farmacologia para o manejo mais eficaz dessa condição. Outro tema desta edição é a prevenção de danos cerebrais relacionados ao álcool, com foco no gerenciamento otimizado da abstinência aguda. O impacto do consumo excessivo de álcool no cérebro é um problema de saúde pública, e a implementação de estratégias eficazes pode reduzir complicações neurológicas e promover uma recuperação mais segura e sustentável para os pacientes.

Além disso, trazemos uma abordagem inovadora sobre o hormônio folículo-estimulante (FSH), destacando seu papel além da menopausa. Tradicionalmente considerado apenas um marcador do envelhecimento reprodutivo feminino, o FSH tem emergido como um fator relevante para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos sugerindo novas possibilidades terapêuticas e de pesquisa. Por fim, gostaríamos de expressar nosso profundo agradecimento a você, leitor, pela parceria contínua e pelo interesse em se manter atualizado com os avanços em neurociências.

Desejamos a todos uma excelente leitura!

Atenciosamente,

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 3, Nº 11 - 2025
ISSN (digital): 2965-2960 • ISSN (impressa): 2965-0313
DOI: 10.70473/Bipp11-25.2965-2960

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.*

18844_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



Sintomas negativos na esquizofrenia: uma atualização sobre o cenário atual e o futuro do tratamento

Govil P, Kantrowitz JT. Negative Symptoms in Schizophrenia: An Update on Research Assessment and the Current and Upcoming Treatment Landscape. CNS Drugs. 2025 Jan 12.

A esquizofrenia é um transtorno mental grave com etiologia multifatorial e uma das principais causas de incapacidade em longo prazo.^{1,2} Além de déficits cognitivos e sintomas positivos como paranoia e alucinações, os sintomas negativos, incluindo avolição, anedonia e isolamento social, são fatores primários de comprometimento funcional.³⁻⁵ A maioria dos pacientes exibe pelo menos um sintoma negativo, no entanto aproximadamente um terço das pessoas com esquizofrenia apresenta a “síndrome do déficit”, caracterizada por altos níveis de sintomas negativos.⁶⁻⁹ Esse subgrupo pode ter curso distinto, fisiopatologia específica e pior prognóstico em longo prazo.^{10,11}

O tratamento adequado dos sintomas negativos da esquizofrenia pode ser desafiador, uma vez que não há nenhum fármaco com

aprovação regulatória específica para esses sintomas. No entanto, diversos compostos demonstraram benefícios significativos para sintomas negativos da esquizofrenia em ensaios clínicos e usos *off-label*.¹² Nesse sentido, uma revisão narrativa recentemente publicada se propôs a revisar as evidências da utilidade específica de compostos já utilizados na prática clínica para o tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia.¹²

Essa revisão destacou uma metanálise que mostrou a eficácia da amissulprida em sintomas negativos predominantes, com resultados significativos em quatro estudos, mas sem benefícios claros quando comparada a flufenazina, ziprasidona ou haloperidol em sintomas negativos proeminentes.¹²⁻¹⁶

Além disso, mostrou que há evidências limitadas para vantagens da clozapina e suporte misto para a eficácia específica da olanzapina em sintomas negativos.^{17,18} A cariprazina, um agonista parcial do receptor D3/D2, foi investigada no maior estudo, até então, de um antipsicótico para sintomas negativos predominantes.¹⁹ Nesse estudo, uma vantagem significativa foi encontrada para a cariprazina, em comparação com a risperidona, em pacientes com sintomas negativos predominantes estáveis.¹⁹

Embora promissora, a eficácia da cariprazina para sintomas negativos carece de replicações publicadas e aprovação regulatória.¹² No entanto, seu uso poderia ser uma opção, com uma possível mudança para amisulprida, em casos de ineficácia, ou mesmo para olanzapina ou clozapina, que podem ser consideradas para casos refratários.^{12,20} Ainda, evidências sugerem que doses baixas a médias de antipsicóticos podem ser preferíveis no tratamento de sintomas negativos predominantes.²¹



Outra classe de moléculas que tem sido amplamente explorada no contexto da esquizofrenia são os moduladores do receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), baseados na hipótese NMDAR da esquizofrenia, proposta há quase 40 anos, que relaciona a disfunção glutamatérgica ao transtorno.²² As metanálises

de ensaios randomizados, no geral, apoiam a eficácia dos moduladores do NMDAR para sintomas negativos.^{22,23} Especificamente, a eficácia para sintomas negativos foi mais evidente no subgrupo agonista direto do NMDAR, com efeitos significativos, destacando-se D-serina e glicina como os mais eficazes.²³ Por outro lado, moduladores indiretos do NMDAR, como bitopertina, benzoato de sódio e N-acetilcisteína, não demonstraram eficácia significativa no manejo dos sintomas negativos da esquizofrenia.²³⁻²⁷ No entanto, a memantina utilizada como adjuvante demonstrou uma vantagem estatisticamente significativa no tratamento de sintomas negativos em uma metanálise.²⁸ Uma limitação desta análise é que os estudos incluídos não abordaram pacientes específicos para sintomas negativos predominantes ou proeminentes.²⁸

Os moduladores do receptor de serotonina (5-HT) são moléculas de grande interesse, uma vez que o antagonismo do receptor 5-HT_{2A} foi proposto como um alvo específico para sintomas negativos.²⁹ Em antipsicóticos de segunda geração, a afinidade relativa para os receptores 5-HT_{2A} e D₂ pode ser mais relevante para o mecanismo de ação do que o antagonismo isolado.²⁹ Entretanto, apesar de sua alta seletividade para 5-HT_{2A} (60 vezes maior que para o receptor D₂), a lumateperona não mostrou eficácia para sintomas negativos em estudos publicados, demonstrando a necessidade de estudos conduzidos em populações especificamente enriquecidas para sintomas negativos.²⁹⁻³¹ A pimavanserina, um antagonista inverso do receptor 5-HT_{2A} e afinidade pelos receptores 5-HT_{2C} R e sigma 1, demonstrou eficácia como adjuvante para sintomas negativos em dois estudos clínicos, no entanto, em um estudo de fase 3, não foi possível observar diferença significativa com o grupo que recebeu pimavanserina.^{32,33} Ainda, outros antagonistas 5-HT_{2A}, como a ritanserina, fananserina e SR46349B, não demonstraram diferença significativa em relação ao placebo.²⁹

Os agonistas do receptor 5-HT₃, como a ondansetrona, aprovados e amplamente utilizados como antieméticos, e a minociclina, um antibiótico tetraciclina, tiveram uma indicação de eficácia significativa para sintomas negativos amplamente definidos, com tamanho de efeito moderado a grande destacado em algumas metanálises.^{33,34} Nesse sentido, apesar de mais estudos serem necessários, especialmente investigando diferentes doses, essas moléculas moduladoras do sistema serotoninérgico podem representar uma promissora opção para o manejo desses sintomas.¹²

Considerando a sobreposição significativa entre a apresentação clínica de sintomas negativos e depressivos, alguns estudos investigaram o potencial de uso de antidepressivos adjuvantes aos antipsicóticos na esquizofrenia.^{35,36} No geral, em pacientes com esquizofrenia, foi observada melhora estatisticamente significativa e pequena no tamanho do efeito para depressão ou sintomas negativos, assim como melhora estatisticamente significativa e

moderada no tamanho do efeito no subgrupo de pacientes com sintomas predominantemente negativos.³⁶ Dessa forma, o manejo de sintomas negativos com o uso de antidepressivos é uma opção viável e potencialmente eficaz, especialmente quando sintomas negativos e depressivos coexistem ou são difíceis de distinguir.¹²

Em conclusão, as opções terapêuticas com maior nível de evidência para sintomas negativos predominantes na esquizofrenia incluem, principalmente, quatro antipsicóticos: cariprazina, olanzapina, clozapina e amisulprida. Entre os tratamentos adjuvantes, memantina, agonistas do receptor 5-HT₃, minociclina e antidepressivos têm a base de evidências mais sólida, com os antidepressivos sendo especialmente relevantes em casos de depressão comórbida. No entanto, mais pesquisas são necessárias para refinar as escolhas terapêuticas e otimizar o manejo dos sintomas negativos.

Referências

1. J.T. Kantrowitz, C.U. Correll, R. Jain, A.J. Cutler, New Developments in the Treatment of Schizophrenia: An Expert Roundtable, *Int J Neuropsychopharmacol* 26(5) (2023) 322–30.
2. D.L. Uliana, J.R.F. Lisboa, F.V. Gomes, A.A. Grace, The excitatory-inhibitory balance as a target for the development of novel drugs to treat schizophrenia, *Biochem Pharmacol* 228 (2024) 116298.
3. G.P. Strauss, L.A. Bartolomeo, P.D. Harvey, Avolition as the core negative symptom in schizophrenia: relevance to pharmacological treatment development, *NPJ Schizophr* 7(1) (2021) 16.
4. O. Howes, P. Fusar-Poli, M. Osugo, Treating negative symptoms of schizophrenia: current approaches and future perspectives, *Br J Psychiatry* 223(1) (2023) 332–5.
5. C.U. Correll, N.R. Schooler, Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment, *Neuropsychiatr Dis Treat* 16 (2020) 519–34.
6. J. Bobes, C. Arango, M. Garcia-Garcia, J. Rojas, C.S.C. Group, Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study, *J Clin Psychiatry* 71(3) (2010) 280–6.
7. C. Arango, R.W. Buchanan, B. Kirkpatrick, W.T. Carpenter, The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms, *Eur Psychiatry* 19(1) (2004) 21–6.
8. W.T. Carpenter, D.W. Heinrichs, A.M. Wagman, Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept, *Am J Psychiatry* 145(5) (1988) 578–83.
9. Á. López-Díaz, I. Lara, G. Lahera, Is the Prevalence of the Deficit Syndrome in Schizophrenia Higher than Estimated? Results of a Meta-Analysis, *Psychiatry Investig* 15(1) (2018) 94–8.
10. N. Banaj, D. Vecchio, F. Piras, P. De Rossi, J. Bustillo, S. Ciufolini, P. Dazzan, M. Di Forti, E.W. Dickie, J.M. Ford, P. Fuentes-Claramonte, O. Gruber, A. Guerrero-Pedraza, H.K. Hamilton, F.M. Howells, B. Kraemer, S.M. Lawrie, D.H. Mathalon, R. Murray, E. Pomarol-Clotet, S.G. Potkin, A. Preda, J. Radua, A. Richter, R. Salvador, A. Sawa, F. Scheffler, K. Sim, F. Spaniel, D.J. Stein, H.S. Temmingh, S.I. Thomopoulos, D. Tomecek, A. Uhlmann, A. Voineskos, K. Yang, N. Jahanshad, P.M. Thompson, T.G.M. Van Erp, J.A. Turner, G. Spalletta, Cortical morphology in patients with the deficit and non-deficit syndrome of schizophrenia: a worldwide meta- and mega-analyses, *Mol Psychiatry* 28(10) (2023) 4363–73.

11. G.P. Strauss, M. Harrow, L.S. Grossman, C. Rosen, Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study, *Schizophr Bull* 36(4) (2010) 788–99.
12. P. Govil, J.T. Kantrowitz, Negative Symptoms in Schizophrenia: An Update on Research Assessment and the Current and Upcoming Treatment Landscape, *CNS Drugs* (2025).
13. M. Krause, Y. Zhu, M. Huhn, J. Schneider-Thoma, I. Bighelli, A. Nikolakopoulou, S. Leucht, Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2018).
14. B. Saletu, B. Küfferle, J. Grünberger, P. Földes, A. Topitz, P. Anderer, Clinical, EEG mapping and psychometric studies in negative schizophrenia: comparative trials with amisulpride and fluphenazine, *Neuropsychobiology* 29(3) (1994) 125–35.
15. J.P. Olié, E. Spina, S. Murray, R. Yang, Ziprasidone and amisulpride effectively treat negative symptoms of schizophrenia: results of a 12-week, double-blind study, *Int Clin Psychopharmacol* 21(3) (2006) 143–51.
16. J.C. Speller, T.R. Barnes, D.A. Curson, C. Pantelis, J.L. Albers, One-year, low-dose neuroleptic study of in-patients with chronic schizophrenia characterised by persistent negative symptoms. Amisulpride v. haloperidol, *Br J Psychiatry* 171 (1997) 564–8.
17. M. Krause, Y. Zhu, M. Huhn, J. Schneider-Thoma, I. Bighelli, A. Nikolakopoulou, S. Leucht, Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis, *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 268(7) (2018) 625–39.
18. D. Siskind, L. McCartney, R. Goldschlager, S. Kisely, Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis, *Br J Psychiatry* 209(5) (2016) 385–92.
19. G. Németh, I. Laszlovszky, P. Czobor, E. Szalai, B. Szatmári, J. Harsányi, Á. Barabássy, M. Debelle, S. Durgam, I. Bitter, S. Marder, W.W. Fleischacker, Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial, *Lancet* 389(10074) (2017) 1103–13.
20. J.T. Kantrowitz, Additional perspective on cariprazine and negative symptoms, *Expert Opin Pharmacother* 23(12) (2022) 1469–70.
21. M. Sabe, N. Zhao, A. Crippa, S. Kaiser, Antipsychotics for negative and positive symptoms of schizophrenia: dose-response meta-analysis of randomized controlled acute phase trials, *NPJ Schizophr* 7(1) (2021) 43.
22. D.C. Javitt, J.T. Kantrowitz, The glutamate/N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) model of schizophrenia at 35: On the path from syndrome to disease, *Schizophr Res* 242 (2022) 56–61.
23. K.K. Goh, T.H. Wu, C.H. Chen, M.L. Lu, Efficacy of, *J Psychopharmacol* 35(3) (2021) 236–52.
24. D. Bugarski-Kirola, T. Blaettler, C. Arango, W.W. Fleischacker, G. Garibaldi, A. Wang, M. Dixon, R.A. Bressan, H. Nasrallah, S. Lawrie, J. Napijalski, T. Ochi-Lohmann, C. Reid, S.R. Marder, Bitopertin in Negative Symptoms of Schizophrenia—Results from the Phase III FlashLyte and DayLyte Studies, *Biol Psychiatry* 82(1) (2017) 8–16.
25. D. Bugarski-Kirola, N. Iwata, S. Sameljak, C. Reid, T. Blaettler, L. Millar, T.R. Marques, G. Garibaldi, S. Kapur, Efficacy and safety of adjunctive bitopertin versus placebo in patients with suboptimally controlled symptoms of schizophrenia treated with antipsychotics: results from three phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre studies in the SearchLyte clinical trial programme, *Lancet Psychiatry* 3(12) (2016) 1115–28.
26. J.C. Seetharam, R. Maiti, A. Mishra, B.R. Mishra, Efficacy and safety of add-on sodium benzoate, a D-amino acid oxidase inhibitor, in treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis, *Asian J Psychiatr* 68 (2022) 102947.
27. Q. Zhang, Z. Liu, T. Wang, M. Yu, X. Li, Efficacy and acceptability of adjunctive n-acetylcysteine for psychotic disorders: Systematic review and meta-analysis, *Hum Psychopharmacol* 39(2) (2024) e2880.
28. W. Zheng, X.M. Zhu, Q.E. Zhang, D.B. Cai, X.H. Yang, Y.L. Zhou, G.S. Ungvari, C.H. Ng, S.H. He, X.J. Peng, Y.P. Ning, Y.T. Xiang, Adjunctive memantine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials, *Schizophr Res* 209 (2019) 12–21.
29. J.T. Kantrowitz, Targeting Serotonin 5-HT, *CNS Drugs* 34(9) (2020) 947–59.
30. J.A. Lieberman, R.E. Davis, C.U. Correll, D.C. Goff, J.M. Kane, C.A. Tamminga, S. Mates, K.E. Vanover, ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial, *Biol Psychiatry* 79(12) (2016) 952–61.
31. C.U. Correll, R.E. Davis, M. Weingart, J. Saillard, C. O’Gorman, J.M. Kane, J.A. Lieberman, C.A. Tamminga, S. Mates, K.E. Vanover, Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Psychiatry* 77(4) (2020) 349–58.
32. D. Bugarski-Kirola, C. Arango, M. Fava, H. Nasrallah, I.Y. Liu, B. Abbs, S. Stankovic, Pimavanserin for negative symptoms of schizophrenia: results from the ADVANCE phase 2 randomised, placebo-controlled trial in North America and Europe, *Lancet Psychiatry* 9(1) (2022) 46–58.
33. D. Bugarski-Kirola, I. Bitter, I.Y. Liu, B. Abbs, S. Stankovic, ENHANCE: Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Adjunctive Pimavanserin for Schizophrenia in Patients with an Inadequate Response to Antipsychotic Treatment, *Schizophr Bull Open* 3(1) (2022) sgac006.
34. T. Kishi, T. Mukai, Y. Matsuda, N. Iwata, Selective serotonin 3 receptor antagonist treatment for schizophrenia: meta-analysis and systematic review, *Neuromolecular medicine* 16 (2014) 61–9.
35. J.T. Kantrowitz, Managing Negative Symptoms of Schizophrenia: How Far Have We Come?, *CNS Drugs* 31(5) (2017) 373–88.
36. B. Helfer, M.T. Samara, M. Huhn, E. Klupp, C. Leucht, Y. Zhu, R.R. Engel, S. Leucht, Efficacy and Safety of Antidepressants Added to Antipsychotics for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Am J Psychiatry* 173(9) (2016) 876–86.



Estratégias promissoras para a prevenção de danos cerebrais relacionados ao álcool por meio do gerenciamento otimizado da abstinência

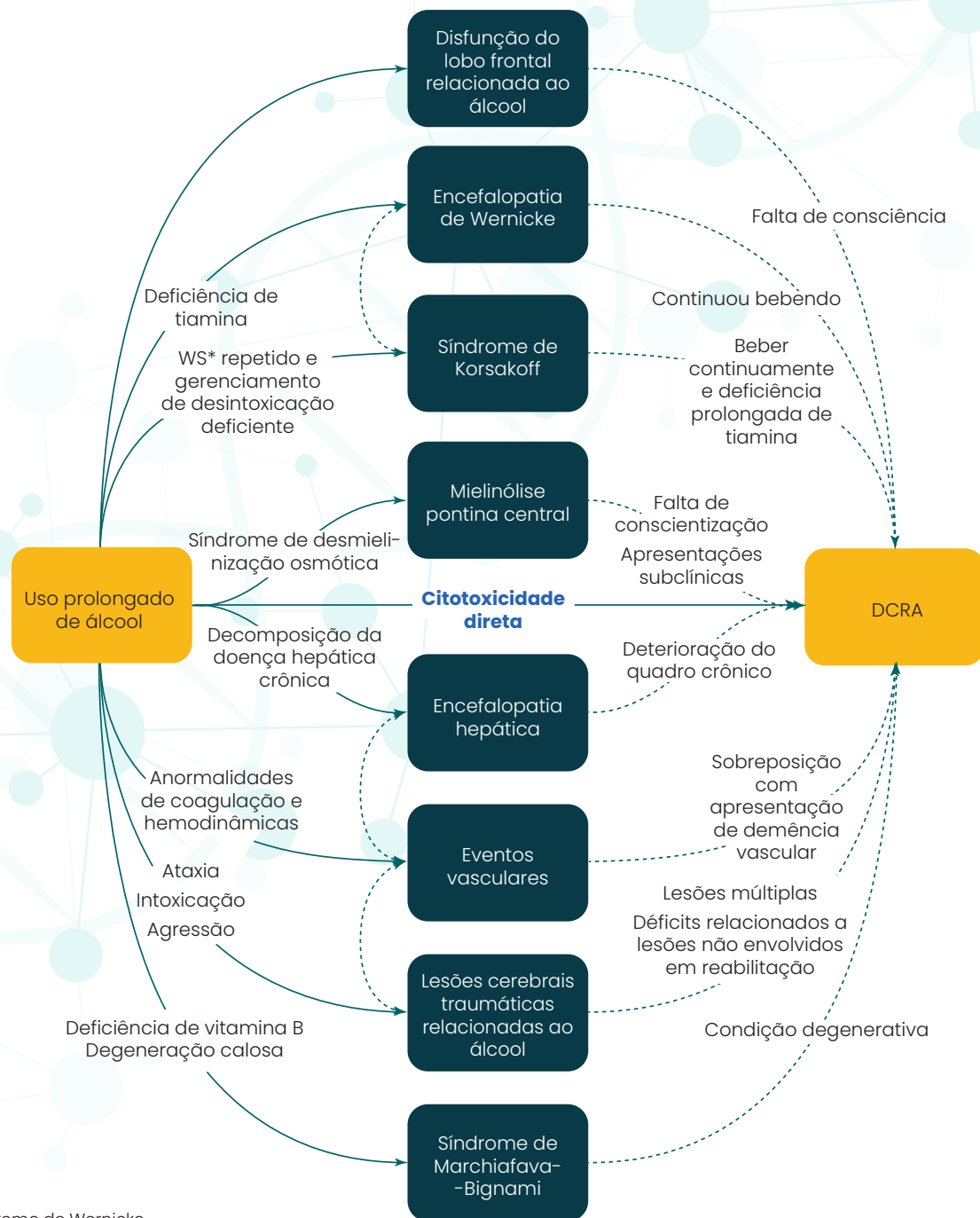
Quelch D, Lingford-Hughes A, John B, Nutt D, Bradberry S, Roderique-Davies G. Promising strategies for the prevention of alcohol-related brain damage through optimised management of acute alcohol withdrawal: A focussed literature review. *J Psychopharmacol.* 2024 Nov 11:2698811241294005.

A síndrome de abstinência alcoólica (SAA), caracterizada por sintomas que variam de leves, como agitação e taquicardia, a graves, como delírio e convulsões, resulta do desequilíbrio entre a adaptação dos receptores GABA-A ao uso crônico de etanol e a atividade glutamatérgica desregulada, levando à hiperexcitabilidade em múltiplos sistemas fisiológicos.¹⁻⁴ A SAA se apresenta de maneira mais intensa em indivíduos com dependência física significativa e episódios recorrentes de abstinência, e, em alguns casos, o consumo pode ser motivado pelo receio e necessidade de evitar a SAA.^{5,6}

O manejo da SAA geralmente inclui a suplementação de tiamina para prevenir a encefalopatia de Wernicke e controle sintomático com benzodiazepínicos.⁷⁻⁹ No entanto, quando esses não são adequados ou os sintomas são refratários, anticonvulsivantes como valproato de sódio e carbamazepina podem ser usados, além de alternativas emergentes como baclofeno e agonistas α 2-adrenérgicos, como dexmedetomidina e clonidina.¹⁰⁻¹⁴

O consumo crônico de álcool parece impactar diretamente a cognição, com evidências de comprometimento da memória de trabalho, déficits na atenção, processamento sensorial, entre outros.¹⁵⁻¹⁸ Nesse sentido, o termo “dano cerebral relacionado ao álcool” (DCRA) tem sido utilizado para descrever os efeitos

prejudiciais de longo prazo na cognição induzidos pelo consumo de álcool.¹⁹ O DCRA engloba condições como encefalopatia de Wernicke, síndrome de Korsakoff, síndrome de Marchiafava-Bignami e mielinólise pontina central, sendo seu diagnóstico geralmente clínico.²⁰ (Figura 1)



SW: síndrome de Wernicke.

Figura 1. Fatores e condições associados ao dano cerebral relacionado ao álcool (DCRA). Relação entre o consumo crônico de álcool, o surgimento de condições diretas ou indiretas e sua contribuição para o desenvolvimento de DCRA

Adaptada de: Quelch D, et al. Future Healthc J. 2023;10:313-20.²¹

Embora a relação exata entre ciclos repetidos de abstinência e DCRA não seja totalmente compreendida, evidências sugerem que múltiplos episódios de abstinência podem agravar o comprometimento cognitivo.^{6,22,23} O agravamento da SAA pode ocorrer pelo fenômeno de *kindling*, aumentando a gravidade da abstinência e os riscos de convulsões, *delirium tremens* e mortalidade, o que destaca a importância do uso de tratamentos para mitigar, também, o desenvolvimento de DCRA.^{24,25} Nesse sentido, uma revisão sistemática publicada recentemente se propôs a discutir os mecanismos farmacológicos de diversas estratégias neuroprotetoras promissoras na prevenção do desenvolvimento de DCRA.²⁶

A hiperfunção glutamatérgica na SAA, impulsionada por alterações nos receptores de glutamato e agravada pela disfunção GABAérgica, contribui para sintomas agudos da SAA e neurotoxicidade que pode levar a prejuízos cognitivos.^{3,23,27,28} Os moduladores alostéricos positivos do receptor GABA-A, como diazepam e clordiazepóxido, são os principais fármacos usados para reduzir a hiperatividade neuronal na SAA, atenuando indiretamente a neurotransmissão glutamatérgica e prevenindo convulsões.²⁹⁻³³ Outras opções, como topiramato, lamotrigina e memantina, também modulam o sistema glutamatérgico, mas com eficácia variável.^{34,35}

O bloqueio dos receptores de glutamato durante a abstinência de álcool pode reduzir respostas autonômicas agudas, danos neuronais e efeitos cognitivos de longo prazo.²⁶ O acamprosato modula a neurotransmissão glutamatérgica por mecanismos pré e pós-sinápticos, interagindo com receptores de NMDA e mGlu5.³⁶ É eficaz na manutenção da abstinência e bem tolerado, mas requer cautela em casos de insuficiência hepática ou renal.³⁷⁻³⁹

Em roedores, o acamprosato administrado antes da abstinência alcoólica reduz as convulsões e o desenvolvimento da abstinência, e protege as células do hipocampo, provavelmente

via modulação dos receptores de NMDA e mGlu5.^{38,40,41} Além disso, demonstrou efeito neuroprotetor em lesão cerebral traumática e isquemia, reduzindo a excitotoxicidade, ativação glial e estresse oxidativo, melhorando a recuperação neurológica e o desempenho cognitivo.^{42,43} O acamprosato é recomendado por várias diretrizes para reduzir recaídas em indivíduos com consumo moderado ou grave de álcool.^{7,44,45} No entanto, mais pesquisas são necessárias para avaliar os efeitos neurocognitivos de longo prazo do acamprosato na recuperação de pacientes em abstinência alcoólica.²⁶ Quando iniciado precocemente na abstinência (e em adição à tiamina e aos benzodiazepínicos), pode ser uma promissora opção para oferecer benefícios neuroprotetores e neurorestauradores, ajudando a preservar a função cognitiva.²⁶ Ainda, é essencial investigar a viabilidade de sua prescrição em casos de doença aguda, considerando possíveis comprometimentos renal e hepático.²⁶

O magnésio, capaz de bloquear o receptor de NMDA, reduzindo a excitotoxicidade de maneira dependente da voltagem tem sido associado a danos neuronais quando em baixas concentrações associadas à dependência de álcool.⁴⁶⁻⁴⁸ Uma revisão da Cochrane de 2013 não encontrou evidências suficientes para recomendar ou desencorajar o uso de magnésio na abstinência alcoólica, e um consenso clínico ainda não foi alcançado.⁴⁹ No entanto, estudos recentes indicam que baixos níveis séricos de magnésio estão associados a maior gravidade da abstinência, maior consumo de álcool e maior mortalidade em um ano.⁵⁰⁻⁵²

Embora baixos níveis séricos de magnésio sejam comuns na abstinência alcoólica, em um estudo realizado após a revisão da Cochrane de 2013, a suplementação oral não mostrou impacto significativo nos desfechos clínicos.^{49,53} No entanto, outro estudo mostrou que um regime intravenoso mais intensivo demonstrou benefícios na redução dos sintomas de abstinência, sugerindo um possível papel neuroprotetor, que ainda precisa de mais investigação.⁵⁴

A tiamina é um fator necessário para as funções metabólicas essenciais das enzimas piruvato desidrogenase, α -cetoácido desidrogenase, α -cetoglutarato desidrogenase e transcetolase.⁵⁵ Sua deficiência reduz a produção de ATP, mielina e antioxidantes, enquanto o acúmulo de α -cetoglutarato aumenta o glutamato, levando a excitotoxicidade e dano neuronal.²⁶ A deficiência de tiamina pode causar sintomas iniciais como parestesia, fadiga e dor abdominal, podendo evoluir para encefalopatia de Wernicke em casos graves.⁵⁶ Essa condição, frequentemente associada ao alcoolismo, também pode ocorrer em distúrbios nutricionais e se manifesta por ataxia, oftalmoplegia e comprometimento cognitivo.⁵⁶ A depleção de tiamina causa lesões agudas no tálamo e corpo mamilar, levando a edema inicial na encefalopatia de Wernicke, seguido de atrofia cerebral, com impacto funcional parcialmente reversível após reposição de tiamina.⁵⁷⁻⁵⁹

O interesse na relação entre transtornos por uso de álcool, depleção de tiamina e função cognitiva tem aumentado com a conscientização sobre DCRA.²⁶ A SAA pode agravar a deficiência de tiamina por aumento do catabolismo e esgotamento das reservas, aumentando o estresse oxidativo e os danos neuronais,

contribuindo para déficits cognitivos.⁶⁰ No entanto, estudos mostram que a suplementação eficaz de tiamina pode ajudar na recuperação da função cognitiva, independentemente da via de administração.⁶¹⁻⁶³ Embora a tiamina seja essencial para prevenir a encefalopatia de Wernicke, seu papel na recuperação cognitiva e na prevenção de DCRA ainda carece de evidências robustas, e, na prática clínica, sua prescrição em pacientes com transtorno por uso de álcool permanece inconsistente.⁶⁴⁻⁶⁶

A exposição ao álcool, tanto aguda quanto crônica, afeta o sistema imunológico e induz processos neuroinflamatórios, alterando a atividade microglial, que pode impactar a deposição de amiloide e tau e reduzir volumes de substância branca e cinzenta, conforme evidenciado por estudos pré-clínicos e de neuroimagem.⁶⁷⁻⁷⁰ O desequilíbrio neuroquímico na SAA contribui para neuroinflamação e DCRA, com aumento transitório de citocinas pró-inflamatórias que impactam cognição e humor, possivelmente exacerbados por disfunções no eixo intestino-cérebro.⁷¹⁻⁷⁴ Novas terapias visando a essa resposta inflamatória, incluindo probióticos e butirato, mostram potencial no comprometimento cognitivo relacionado ao consumo de álcool, mas ainda não foram avaliadas especificamente na SAA.^{75,76}

Por fim, a SAA representa um período de vulnerabilidade cerebral, influenciado por desequilíbrios neuroquímicos, excitotoxicidade, depleção de fatores neuroprotetores e processos neuroinflamatórios.²⁶ Estratégias terapêuticas, como o uso de bloqueadores de NMDA, suplementação de magnésio e reposição prolongada de tiamina, podem oferecer neuroproteção e mitigar prejuízos cognitivos de longo prazo.²⁶ No entanto, a implementação dessas abordagens na prática clínica ainda carece de evidências robustas, especialmente quanto à duração e à combinação ideal dos tratamentos. Nesse sentido, direções futuras devem explorar intervenções que reduzam o estresse oxidativo, protejam contra a progressão da neurodegeneração e promovam recuperação cognitiva em indivíduos com alto risco de desenvolver DCRA.



Referências

1. Brousse G, Arnaud B, Vorspan F et al. Alteration of glutamate/GABA balance during acute alcohol withdrawal in emergency department: a prospective analysis. *Alcohol Alcohol* 2012; 47: 501-8.
2. Faingold CL, Knapp DJ, Chester JA, Gonzalez LP. Integrative neurobiology of the alcohol withdrawal syndrome--from anxiety to seizures. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 268-78.
3. Becker HC, Mulholland PJ. Neurochemical mechanisms of alcohol withdrawal. *Handb Clin Neurol* 2014; 125: 133-56.
4. Bojdani E, Chen A, Zhang T, Naqvi N, Tahera D. Hypertensive Urgency and Emergency in Alcohol Withdrawal: A Literature Review. *Prim Care Companion CNS Disord* 2019; 21.
5. Koob GF, Powell P, White A. Addiction as a Coping Response: Hyperkatifeia, Deaths of Despair, and COVID-19. *Am J Psychiatry* 2020; 177: 1031-7.
6. Duka T, Gentry J, Malcolm R et al. Consequences of multiple withdrawals from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 233-46.
7. Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ, British Association for Psychopharmacology EpRG. BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 899-952.
8. Lewis P. Australian guidelines to reduce health risks from drinking alcohol. 2009.
9. Wood E, Bright J, Hsu K et al. Canadian guideline for the clinical management of high-risk drinking and alcohol use disorder. *CMAJ* 2023; 195: E1364-79.
10. Eyer F, Schreckenberger M, Hecht D et al. Carbamazepine and valproate as adjuncts in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a retrospective cohort study. *Alcohol Alcohol* 2011; 46: 177-84.
11. Cooney G, Heydtmann M, Smith ID. Baclofen and the Alcohol Withdrawal Syndrome-A Short Review. *Front Psychiatry* 2018; 9: 773.
12. Liu J, Wang LN. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019.
13. Dhooria S, Chaudhary S, Ram B et al. A Randomized Trial of Nebulized Lignocaine, Lignocaine Spray, or Their Combination for Topical Anesthesia During Diagnostic Flexible Bronchoscopy. *Chest* 2020; 157: 198-204.
14. Ahearn P, Fiorenza M, Taillon J. 911: DEXMEDETOMIDINE WITH BENZODIAZEPINES COMPARED TO BENZODIAZEPINES ALONE FOR ALCOHOL WITHDRAWAL. *Critical Care Medicine* 2019; 47: 434.
15. Pitel AL, Beaunieux H, Witkowski T et al. Genuine episodic memory deficits and executive dysfunctions in alcoholic subjects early in abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 1169-78.
16. Sullivan EV, Rosenbloom MJ, Lim KO, Pfefferbaum A. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure. *Neuropsychology* 2000; 14: 178-88.
17. Moriyama Y, Mimura M, Kato M et al. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1239-44.
18. Duka D, Trick L. Dysregulated Response To Reward And Punishment In Alcoholic Patients In Abstinence. 2010.
19. Zahr NM, Kaufman KL, Harper CG. Clinical and pathological features of alcohol-related brain damage. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 284-94.
20. Quelch D, Roderique-Davies G, John B. Alcohol-related brain damage: an umbrella (term) for the approaching post-COVID monsoon. *Future Healthcare Journal* 2023; 10: 313-20.
21. Quelch D, Roderique-Davies G, John B. Alcohol-related brain damage: an umbrella (term) for the approaching post-COVID monsoon. *Future Healthcare J* 2023; 10: 313-20.
22. Duka T, Stephens DN. Repeated detoxification of alcohol-dependent patients impairs brain mechanisms of behavioural control important in resisting relapse. *Current Addiction Reports* 2014; 1: 1-9.
23. Duka T, Townshend JM, Collier K, Stephens DN. Impairment in cognitive functions after multiple detoxifications in alcoholic inpatients. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 1563-72.
24. Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol Health Res World* 1998; 22: 25-33.
25. Monte R, Rabuñal R, Casariego E, López-Agreda H, Mateos A, Pértiga S. Analysis of the factors determining survival of alcoholic withdrawal syndrome patients in a general hospital. *Alcohol Alcohol* 2010; 45: 151-8.
26. Quelch D, Lingford-Hughes A, John B, Nutt D, Bradberry S, Roderique-Davies G. Promising strategies for the prevention of alcohol-related brain damage through optimised management of acute alcohol withdrawal: A focussed literature review. *J Psychopharmacol* 2024; 2698811241294005.
27. Abulseoud OA, Ruby CL, Karpyak V. Role of glutamate transport in alcohol withdrawal. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. Elsevier, 2016; 466-77.
28. Gerace E, Landucci E, Bani D, Moroni F, Mannaioni G, Pellegrini-Giampietro DE. Glutamate Receptor-Mediated Neurotoxicity in a Model of Ethanol Dependence and Withdrawal in Rat Organotypic Hippocampal Slice Cultures. *Front Neurosci* 2018; 12: 1053.
29. Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. *Br J Pharmacol* 2006; 148: 984-90.
30. Kumar S, Porcu P, Werner DF et al. The role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 205: 529-64.
31. Carton L, Auger F, Laloux C et al. Effects of acute ethanol and/or diazepam exposure on immediate and delayed hippocampal metabolite levels in rats anesthetized with isoflurane. *Fundam Clin Pharmacol* 2022; 36: 687-98.
32. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. *Cochrane database of systematic reviews* 2011.
33. Weintraub SJ. Diazepam in the Treatment of Moderate to Severe Alcohol Withdrawal. *CNS Drugs* 2017; 31: 87-95.
34. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2006; 2: 475-88.
35. Krupitsky EM, Rudenko AA, Burakov AM et al. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: 604-11.
36. De Witte P, Littleton J, Parot P, Koob G. Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 2005; 19: 517-37.
37. Kiritzé-Topor P, Huas D, Rosenzweig C, Comte S, Paille F, Lehert P. A pragmatic trial of acamprosate in the treatment of alcohol dependence in primary care. *Alcohol Alcohol* 2004; 39: 520-7.
38. McPheeters M, O'Connor EA, Riley S et al. Pharmacotherapy for Alcohol Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2023; 330: 1653-65.
39. National Institute for Health and Care Excellence (2024a) Acamprosate calcium | Drugs | BNF content published by NICE. Disponível em: <https://bnf.nice.org.uk/drugs/acamprosate-calcium/> (Acesso em 21.01.2025).

40. Farook JM, Krazem A, Lewis B, Morrell DJ, Littleton JM, Barron S. Acamprosate attenuates the handling induced convulsions during alcohol withdrawal in Swiss Webster mice. *Physiol Behav* 2008; 95: 267-70.
41. Mayer S, Harris BR, Gibson DA et al. Acamprosate, MK-801, and ifenprodil inhibit neurotoxicity and calcium entry induced by ethanol withdrawal in organotypic slice cultures from neonatal rat hippocampus. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1468-78.
42. Choi BY, Lee SH, Choi HC et al. Alcohol dependence treating agent, acamprosate, prevents traumatic brain injury-induced neuron death through vesicular zinc depletion. *Transl Res* 2019; 207: 1-18.
43. Doeppner TR, Pehlke JR, Kaltwasser B et al. The indirect NMDAR antagonist acamprosate induces postischemic neurologic recovery associated with sustained neuroprotection and neuroregeneration. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35: 2089-97.
44. National Institute for Health and Care Excellence (2011) NICE CG115. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg115>.
45. UK GOV. Open consultation UK clinical guidelines for alcohol treatment: core elements of alcohol treatment.
46. Paoletti P, Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 39-47.
47. Grochowski C, Blicharska E, Baj J et al. Serum iron, Magnesium, Copper, and Manganese Levels in Alcoholism: A Systematic Review. *Molecules* 2019; 24.
48. Altura BM. Magnesium Decreases Alcohol-induced Brain Damage and Prevents Experimentally-induced Strokes: Roles of Ceramides and Platelet-Activating Factor and Potential Implications for Human Subjects with Alcohol-induced Dementia. *SF J Addic Ther* 2: 1. 2018.
49. Sarai M, Tejani AM, Chan AH, Kuo IF, Li J. Magnesium for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2013: CD008358.
50. Prior PL, Vaz MJ, Ramos AC, Galduróz JC. Influence of microelement concentration on the intensity of alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol Alcohol* 2015; 50: 152-6.
51. Vatsalya V, Gala KS, Mishra M et al. Lower Serum Magnesium Concentrations are associated With Specific Heavy Drinking Markers, Pro-Inflammatory Response and Early-Stage Alcohol-associated Liver Injury. *Alcohol Alcohol* 2020; 55: 164-70.
52. Maguire D, Ross DP, Talwar D et al. Low serum magnesium and 1-year mortality in alcohol withdrawal syndrome. *Eur J Clin Invest* 2019; 49: e13152.
53. Airagnes G, Valter R, Ducoutumany G et al. Magnesium in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2023; 58: 329-35.
54. Maguire D, Burns A, Talwar D et al. Randomised trial of intravenous thiamine and/or magnesium sulphate administration on erythrocyte transketolase activity, lactate concentrations and alcohol withdrawal scores. *Sci Rep* 2022; 12: 6941.
55. Tetsuka S, Hashimoto R. Alcohol-Related Central Nervous System Disorders Associated with Vitamin B Deficiency. *SN Comprehensive Clinical Medicine* 2021; 3: 528-37.
56. Caine D, Halliday GM, Kril JJ, Harper CG. Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 51-60.
57. Singleton CK, Martin PR. Molecular mechanisms of thiamine utilization. *Curr Mol Med* 2001; 1: 197-207.
58. Jung YC, Chanraud S, Sullivan EV. Neuroimaging of Wernicke's encephalopathy and Korsakoff's syndrome. *Neuropsychol Rev* 2012; 22: 170-80.
59. Kim E, Ku J, Jung YC et al. Restoration of mammillothalamic functional connectivity through thiamine replacement therapy in Wernicke's encephalopathy. *Neurosci Lett* 2010; 479: 257-61.
60. Clergue-Duval V, Coulbault L, Questel F et al. Alcohol Withdrawal Is an Oxidative Stress Challenge for the Brain: Does It Pave the Way toward Severe Alcohol-Related Cognitive Impairment? *Antioxidants (Basel)* 2022; 11.
61. Dingwall KM, Delima JF, Binks P, Batey R, Bowden SC. What is the optimum thiamine dose to treat or prevent Wernicke's encephalopathy or Wernicke-Korsakoff syndrome? Results of a randomized controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res* 2022; 46: 1133-47.
62. Chou WP, Chang YH, Lin HC, Chen YY, Ko CH. Thiamine for preventing dementia development among patients with alcohol use disorder: A nationwide population-based cohort study. *Clin Nutr* 2019; 38: 1269-73.
63. Listabarth S, Vyssoki B, Marculescu R et al. Can thiamine substitution restore cognitive function in alcohol use disorder? *Alcohol Alcohol* 2023; 58: 315-23.
64. Sinclair J, Barnes TRE, Lingford-Hughes A et al. Management of medically assisted withdrawal from alcohol in acute adult mental health and specialist addictions in-patient services: UK clinical audit findings. *BJPsych Open* 2023; 9: e61.
65. Pawar RD, Balaji L, Grossestreuer AV et al. Thiamine Supplementation in Patients With Alcohol Use Disorder Presenting With Acute Critical Illness : A Nationwide Retrospective Observational Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 191-7.
66. Brothers TN, Furtado M, Al-Mamun MA. Thiamine utilization and the lack of prescribing standardization: A critical examination. *Alcohol* 2024; 117: 11-9.
67. Manuella J, Min J, McCarthy P et al. The effects of genetic and modifiable risk factors on brain regions vulnerable to ageing and disease. *Nat Commun* 2024; 15: 2576.
68. Carlson ER, Guerin SP, Nixon K, Fonken LK. The neuroimmune system - Where aging and excess alcohol intersect. *Alcohol* 2023; 107: 153-67.
69. Anand SK, Ahmad MH, Sahu MR, Subba R, Mondal AC. Detrimental Effects of Alcohol-Induced Inflammation on Brain Health: From Neurogenesis to Neurodegeneration. *Cell Mol Neurobiol* 2023; 43: 1885-904.
70. Lanquetin A, Leclercq S, de Timary P et al. Role of inflammation in alcohol-related brain abnormalities: a translational study. *Brain Commun* 2021; 3: fcab154.
71. Doremus-Fitzwater TL, Buck HM, Bordner K, Richey L, Jones ME, Deak T. Intoxication- and withdrawal-dependent expression of central and peripheral cytokines following initial ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2186-98.
72. Yen CH, Ho PS, Yeh YW et al. Differential cytokine levels between early withdrawal and remission states in patients with alcohol dependence. *Psychoneuroendocrinology* 2017; 76: 183-91.
73. Leclercq S, Cani PD, Neyrinck AM et al. Role of intestinal permeability and inflammation in the biological and behavioral control of alcohol-dependent subjects. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 911-8.
74. Leclercq S, de Timary P, Delzenne NM, Stärkel P. The link between inflammation, bugs, the intestine and the brain in alcohol dependence. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1048.
75. Li X, Chen LM, Kumar G et al. Therapeutic Interventions of Gut-Brain Axis as Novel Strategies for Treatment of Alcohol Use Disorder Associated Cognitive and Mood Dysfunction. *Front Neurosci* 2022; 16: 820106.
76. Wei H, Yu C, Zhang C et al. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis. *Biomed Pharmacother* 2023; 160: 114308.

Hormônio folículo-estimulante (FSH): mais do que um marcador da menopausa, FSH como uma fronteira para a saúde mental feminina

Spicer J, Malaspina D, Blank SV, Goosens KA. Follicle-stimulating hormone: More than a marker for menopause: FSH as a frontier for women's mental health. *Psychiatry Res.* 2024 Oct 28;345:116239.



A menopausa ocorre quando a função reprodutiva feminina cessa devido ao declínio natural dos folículos ovarianos com a idade.¹ A idade média em que as mulheres entram na menopausa se dá por volta dos 51,6 anos e, portanto, elas podem passar mais de um terço da vida nesse estágio.¹² O envelhecimento aumenta a ocorrência de doenças crônicas, e mulheres idosas têm maior risco de transtornos de humor, com a peri/pós-menopausa triplicando as chances de depressão e ansiedade, especialmente em quem já teve episódios depressivos.³⁻⁸

Embora grande parte das pesquisas sobre a saúde da mulher foque na queda do estradiol,

uma revisão sistemática recentemente publicada levantou os estudos que investigam o papel do hormônio folículo-estimulante (FSH) e suas ações extragonadais na menopausa com foco no FSH como um possível mediador das alterações no humor durante essa transição.⁹

O FSH é uma gonadotrofina essencial para o desenvolvimento sexual e a reprodução em ambos os sexos.¹⁰ Sua liberação pela hipófise anterior é regulada pelo hormônio liberador de gonadotrofina e sofre inibição pelo estradiol em mulheres e pela inibina B em homens, mas seus níveis aumentam significativamente em mulheres com o envelhecimento.¹⁰⁻¹²

Cerca de seis anos antes da menopausa, os níveis de FSH começam a subir, atingindo um platô quase 14 vezes maior que o dos homens, sendo, inclusive, um dos critérios para definir a perimenopausa tardia.^{13,14}

Nesse sentido, alguns estudos investigaram se o aumento do FSH poderia contribuir para a morbidade psiquiátrica da menopausa, como, por exemplo, o estudo *Penn Ovarian Aging Study* (POAS), que acompanhou mulheres desde a pré-menopausa para investigar a relação entre hormônios e depressão.¹⁵ Os resultados mostraram que aumentos mais rápidos nos níveis de FSH e estradiol estavam associados a menor risco de sintomas depressivos, mas apenas o FSH teve significância geral como fator de risco.¹⁵ Um estudo ampliado de oito anos mostrou que mulheres sem histórico de depressão tinham maior probabilidade de apresentar níveis elevados e variáveis de FSH e estradiol quando apresentavam elevações clinicamente significativas dos sintomas depressivos.¹⁶ Ainda, mulheres com diagnóstico de transtorno depressivo tiveram probabilidade nove vezes maior de apresentar níveis elevados de FSH, além de maior variação de FSH e estradiol.¹⁶

Corroborando os dados anteriores, um estudo com mulheres na pós-menopausa do *Melbourne Women's Midlife Health Project* mostrou que grandes aumentos no FSH e quedas no estradiol em dois anos estavam ligados ao agravamento dos sintomas depressivos.¹⁷ No entanto, em outros estudos de base populacional, não houve associação clara entre esses hormônios e sintomas depressivos, embora níveis elevados de FSH tenham mostrado uma relação marginal com transtorno depressivo maior na análise univariada.^{18,19}

Estudos em animais também sugerem uma ligação entre FSH e comportamentos depressivos, com ratas estressadas ovariectomizadas apresentando níveis mais altos de FSH e comportamentos depressivos.²⁰ Além disso, o FSH

se correlaciona inversamente com os níveis de monoaminas e positivamente com hormônios relacionados ao estresse (norepinefrina, hormônio adrenocorticotrófico, corticosterona), reforçando a hipótese de seu papel nas alterações de humor na peri e pós-menopausa.²¹⁻²³ O FSH também pode influenciar processos inflamatórios, pois seus receptores estão presentes em monócitos e estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias.²⁴⁻²⁶ Além disso, pesquisas recentes mostram ampla expressão de receptores de FSH no cérebro, incluindo regiões ligadas ao humor e comportamento depressivo.^{27,28}



O FSH permanece elevado na pós-menopausa, e algumas evidências sugerem uma relação do FSH em transtornos neurodegenerativos como a doença de Alzheimer.²⁹⁻³¹ Por exemplo, alguns estudos em camundongos mostraram que um anticorpo bloqueador de FSH reverte déficits cognitivos e reduz a deposição de amiloide- β e tau no cérebro; nesse sentido, estudos de desenvolvimento do anticorpo humanizado de bloqueio de FSH estão em andamento.^{32,33}

Ainda, é importante destacar que, além do impacto direto do FSH nos processos inflamatórios e neurais, a hipótese da variabilidade do estradiol sugere que oscilações intensas desse hormônio, comuns na perimenopausa, podem influenciar o humor.³⁴ Estudos indicam que mulheres com histórico de depressão na perimenopausa são mais sensíveis à variabilidade nos níveis de estradiol, o que também se aplica a outros transtornos de humor associados a variações hormonais, como o transtorno disfórico pré-menstrual e a depressão pós-parto.³⁵⁻³⁹



Por fim, diversos estudos indicam uma relação entre FSH e sintomas depressivos durante a transição natural da menopausa, embora ainda haja poucas pesquisas sobre esse impacto em mulheres com menopausa cirúrgica.⁹ Com o avanço do conhecimento sobre o papel do FSH em condições como osteoporose⁴⁰ e aterosclerose,²⁶ compreender melhor suas influências na menopausa pode ser essencial para esclarecer os riscos de transtornos de humor e demência, podendo representar futuramente uma ferramenta útil na prevenção e manejo dessas condições.

Referências

- Davis SR, Pinkerton J, Santoro N, Simoncini T. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell* 2023; 186: 4038-4058.
- Greendale GA, Sowers M, Han W et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multiethnic cohort: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Journal of Bone and Mineral Research* 2012; 27: 111-118.
- Centers for Disease Control and P. National Association of Chronic Disease Directors. The State of Mental Health and Aging in America Issue Brief 1: What Do the Data Tell Us?. Atlanta, GA: National Association of Chronic Disease Directors. 2008.
- de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2016; 206: 174-180.
- Freeman EW. Associations of depression with the transition to menopause. *Menopause* 2010; 17: 823-827.
- Kravitz HM, Colvin AB, Avis NE, Joffe H, Chen Y, Bromberger JT. Risk of high depressive symptoms after the final menstrual period: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2022; 29: 805-815.
- Mulhall S, Andel R, Anstey KJ. Variation in symptoms of depression and anxiety in midlife women by menopausal status. *Maturitas* 2018; 108: 7-12.
- Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA psychiatry* 2014; 71: 36-43.
- Spicer J, Malaspina D, Blank SV, Goossens KA. Follicle-stimulating hormone: More than a marker for menopause; FSH as a frontier for women's mental health. *Psychiatry Res* 2024; 345: 116239.
- Casarini L, Crépieux P. Molecular mechanisms of action of FSH. *Frontiers in Endocrinology* 2019; 10: 305.
- Shaw ND, Histed SN, Srouji SS, Yang J, Lee H, Hall JE. Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95: 1955-1961.
- Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *European Journal of Endocrinology* 2001; 145: 561-571.
- Randolph Jr JF, Zheng H, Sowers MR et al. Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 746-754.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2012; 97: 1159-1168.
- Freeman EW, Sammel MD, Liu L, Gracia CR, Nelson DB, Hollander L. Hormones and menopausal status as predictors of depression in women in transition to menopause. *Archives of General Psychiatry* 2004; 61: 62-70.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63: 375-382.
- Ryan J, Burger HG, Szoek C et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 509-517.
- Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Archives of General Psychiatry* 2010; 67: 598-607.
- Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychological Medicine* 2011; 41: 1879-1888.
- Gu S, Jing L, Li Y, Huang JH, Wang F. Stress induced hormone and neuromodulator changes in menopausal depressive rats. *Frontiers in Psychiatry* 2018; 9: 253.
- Cryan JF, Valentino RJ, Lucki I. Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2005; 29: 547-569.
- Sturm M, Becker A, Schroeder A, Bilkei-Gorzo A, Zimmer A. Effect of chronic corticosterone application on depression-like behavior in C57BL/6N and C57BL/6J mice. *Genes, Brain and Behavior* 2015; 14: 292-300.
- Yohn SE, Collins SL, Contreras-Mora HM et al. Not all antidepressants are created equal: differential effects of monoamine uptake inhibitors on effort-related choice behavior. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 686-694.
- Robinson LJ, Tourkova I, Wang Y et al. FSH-receptor isoforms and FSH-dependent gene transcription in human monocytes and osteoclasts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2010; 394: 12-17.
- Cannon JG, Kraj B, Sloan G. Follicle-stimulating hormone promotes RANK expression on human monocytes. *Cytokine* 2011; 53: 141-144.
- Han J-I, Song Y-X, Yao W-j, Zhou J, Du Y, Xu T. Follicle-stimulating hormone provokes macrophages to secrete IL-1 β contributing to atherosclerosis progression. *The Journal of Immunology* 2023; 210: 25-32.
- Ryu V, Gumerova A, Korkmaz F et al. Brain atlas for glycoprotein hormone receptors at single-transcript level. *Elife* 2022; 11: e79612.
- Pandya M, Altinay M, Malone DA, Anand A. Where in the brain is depression? *Current Psychiatry Reports* 2012; 14: 634-642.
- Zaidi M, Lizneva D, Kim S-M et al. FSH, bone mass, body fat, and biological aging. *Endocrinology* 2018; 159: 3503-3514.
- Bowen RL, Isley JP, Atkinson RL. An association of elevated serum gonadotropin concentrations and Alzheimer disease? *Journal of Neuroendocrinology* 2000; 12: 351-354.
- Short RA, O'Brien PC, Graff-Radford NR, Bowen RL. Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease. *Elsevier*; 906-909.
- Xiong J, Kang SS, Wang Z et al. FSH blockade improves cognition in mice with Alzheimer's disease. *Nature* 2022; 603: 470-476.
- Rojekar S, Pallapati AR, Gimenez-Roig J et al. SAT669 Development And Biophysical Characterization Of A Humanized FSH-blocking Monoclonal Antibody Therapeutic Formulated At An Ultra-high Concentration. *Journal of the Endocrine Society* 2023; 7: bvad114-117.
- Gordon JL, Sander B. The role of estradiol fluctuation in the pathophysiology of perimenopausal depression: A hypothesis paper. *Psychoneuroendocrinology* 2021; 133: 105418.
- Schmidt PJ, Dor RB, Martinez PE et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 714-726.
- Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, Schrubbe L, Girdler SS. Naturally occurring changes in estradiol concentrations in the menopause transition predict morning cortisol and negative mood in perimenopausal depression. *Clinical Psychological Science* 2016; 4: 919-935.
- Schmidt PJ, Martinez PE, Nieman LK et al. Premenstrual dysphoric disorder symptoms following ovarian suppression: triggered by change in ovarian steroid levels but not continuous stable levels. *American Journal of Psychiatry* 2017; 174: 980-989.
- Eisenlohr-Moul TA, Bowers SM, Prinstein MJ et al. Effects of acute estradiol and progesterone on perimenstrual exacerbation of suicidal ideation and related symptoms: a crossover randomized controlled trial. *Translational Psychiatry* 2022; 12: 528.
- Bloch M, Daly RC, Rubinow DR. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Comprehensive Psychiatry* 2003; 44: 234-246.
- Gera S, Kuo T-C, Gumerova AA et al. FSH-blocking therapeutic for osteoporosis. *Elife* 2022; 11: e78022.

— Artigos — satélites



A Captura do Inconsciente pelo Virtual

Profª Drª Carmita H. N. Abdo

CRM-SP 22.932 | RQE 6.285

Psiquiatra, professora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

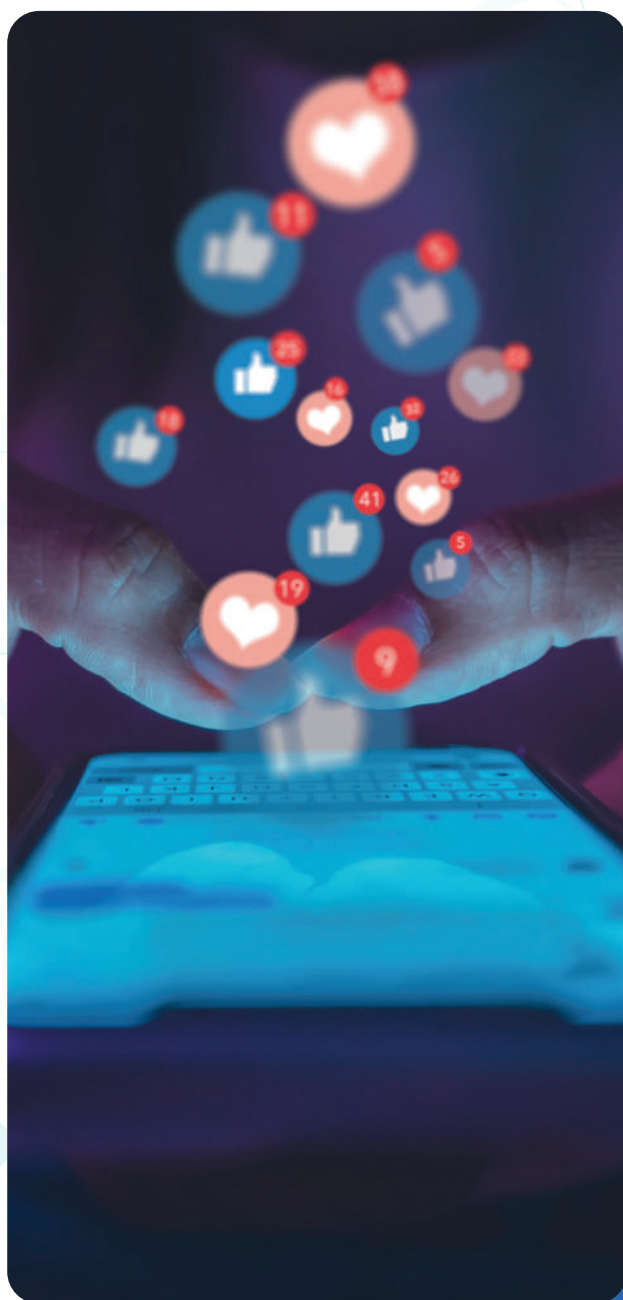
Na era digital, as tecnologias de informação e comunicação permeiam quase todos os aspectos da vida, integrando-se cada vez mais ao cotidiano.¹ As mídias sociais tornaram-se onipresentes, permitindo conexões instantâneas, oferecendo múltiplas funções, superando diversos limites e se adaptando para se integrarem às atividades rotineiras.¹ O uso da mídia social evoluiu de um comportamento individualizado para uma manifestação coletiva, em que estar permanentemente *online* e conectado é a realidade de grande parte dos usuários.²

O medo de ficar de fora (do inglês: *Fear of Missing Out* – FoMO) é um conceito utilizado no contexto das mídias sociais, referindo-se às apreensões ou preocupações de uma pessoa quanto a perder experiências comunitárias ou pessoalmente gratificantes que outros podem estar usufruindo.³ O avanço constante do uso dessas mídias, principalmente por indivíduos

afetados por FoMO, associado ao tempo priorizado nessas atividades, pode levar a comportamentos não adaptativos, denominados na literatura científica de uso problemático de mídias sociais (UPMS).^{3,4}

O UPMS envolve preocupação e tempo excessivos, além de se constituir numa forma de evitar sintomas de abstinência (pela interrupção do engajamento em atividades na internet).⁵ As motivações que levam a esse comportamento repetitivo derivam das gratificações que se obtêm nessas plataformas, tais como validação, conexão social e minimização de estressores.⁶ Pessoas com alta tendência à conectividade social são as mais inclinadas a usar a mídia social para intensificar seus vínculos.^{7,8} Aqueles que se sentem isolados ou carecem de interações *offline* encontram nessa alternativa um espaço para conexão, compartilhamento de experiências e apoio emocional.⁷

Contando com recursos que facilitam a interação social e a construção de comunidades, os usuários vivenciam sentimento de validação e pertencimento, o que reforça a permanência na plataforma.⁷ Por outro lado, especialmente aqueles que sofrem de carência de vínculo em seus círculos sociais *offline* e possuem forte necessidade de integração desenvolvem nas plataformas *online* relacionamentos parassociais intensos com influenciadores famosos.⁹ Além disso, baixa autoestima ou traços de personalidade narcísica são comuns em quem busca alívio nas mídias sociais.¹⁰



Há evidências de que o UPMS está associado a condições físicas e mentais prejudicadas, baixo desempenho acadêmico e profissional,¹¹⁻¹³ ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.^{12,14-17} Maior consumo de álcool e impulsividade também parecem estar relacionados ao uso exaustivo de mídias sociais.^{12,18,19}

Outra complicação que pode resultar do UPMS são os comportamentos negativos de consumo, como consequência da intensa participação nessas plataformas,²⁰ nas quais a comunicação entre marcas e usuários é interativa, impactando a maneira como esses usuários recebem as mensagens.²¹ Comunicações de *marketing*, quando agressivas e personalizadas, podem levar a certas reações, cujos desfechos econômicos e pessoais são graves.²⁰

Uma metanálise recente demonstrou a associação do UPMS com subtipos de ansiedade, incluindo ansiedade generalizada e fobia social, além de apego e FoMO.²² Ademais, em diferentes tipos de profissionais, foi encontrada forte e estatisticamente significativa correlação do UPMS com depressão, estresse e ansiedade.²³ Dados como esses reforçam a necessidade de abordagem integral dos pacientes, investigando-se comportamentos relacionados ligados ao UPMS.

Psicoeducação, associada a maior conhecimento dos algorítmicos, ajuda os usuários a fazerem escolhas informadas sobre seu consumo de mídia, o que reduz o impacto do UPMS.^{24,25} Assim, é preciso desenvolver medidas preventivas e intervenções precoces que incluam abordagens comportamentais, bem como prevenção estrutural relacionada ao *design* de jogos, proteção de jovens e outras providências para neutralizar o uso excessivo ou viciante.²⁶

Psicoeducação, associada a maior conhecimento dos algorítmicos, ajuda os usuários a fazerem escolhas informadas sobre seu consumo de mídia, o que reduz o impacto do UPMS.^{24,25}

Quanto ao tratamento não farmacológico para dependência da internet, a evidência mais forte parece ser para a terapia cognitivo-comportamental (TCC), mas, devido às limitações metodológicas dos estudos, mais investigações são desejáveis incluindo o UPMS.²⁷

Ainda não há tratamento farmacológico baseado em evidências para UPMS e outras formas de uso problemático da internet.²⁶ Uma linha atual de pesquisa de abordagem medicamentosa explora possíveis benefícios de fármacos já utilizados contra dependências e transtornos impulsivo-compulsivos. Moduladores de glutamato e antagonistas de receptores opioides (entre os quais, naltrexona) mostram-se promissores em determinadas adições comportamentais,²⁸⁻³⁰ e inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) constituem o tratamento de primeira linha para transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).³¹⁻³³

Ensaio futuros poderão considerar tratamentos neuromodulatórios, que têm resultados favoráveis em outros contextos, como a estimulação magnética transcraniana.³⁴

Entretanto, o tratamento farmacológico será necessário sempre que condições psiquiátricas, como depressão e ansiedade, forem comórbidas ao UPMS.^{23,35-38} Apesar de ainda não haver uma diretriz específica para o manejo medicamentoso desse uso problemático, antidepressivos e estimulantes parecem exercer efeito benéfico em compulsão por uso da internet e transtorno do jogo *online*.^{39,40}

Em suma, convivendo em um universo digital dominante, torna-se essencial orientar a desintoxicação tecnológica dos pacientes, para mitigar os efeitos negativos do UPMS. Estratégias acima referidas, como psicoeducação e melhor conhecimento dos algoritmos, ajudam a prevenir a dependência; TCC e farmacoterapia gerenciam sintomas psiquiátricos comórbidos.³⁵

Um importante aspecto a salientar diz respeito a quão reveladoras são as escolhas que os usuários fazem nesse universo. Consequentemente, elas permitem ao profissional de saúde atento captar o perfil, as preferências, as fragilidades e os pontos fortes desses indivíduos. Eles se tornam expostos e descobertos na sua intimidade. Sem que se apercebam e sem que se proponham, deixam explícitos seus pensamentos e sentimentos, medos e desejos, fantasias e realidade.

Comprovar a existência e a influência do inconsciente em nossas vidas teria sido bem mais fácil para Freud, se ele vivesse na era das mídias sociais.



Referências

1. J. Zhang, H. Bai, J. Lu, L. Zheng, Problematic use of social media: The influence of social environmental forces and the mediating role of copresence, *Heliyon* 9(1) (2023) e12959.
2. Pew Research Center. Teens, social media & technology. 2018. https://www.pewinternet.org/wp-content/uploads/sites/9/2018/05/PI_2018.05.31_TeensTech_FINAL.pdf. Acesso em: 11.11.2024.
3. J.D. Elhai, H. Yang, C. Montag, Fear of missing out (FOMO): overview, theoretical underpinnings, and literature review on relations with severity of negative affectivity and problematic technology use, *Braz J Psychiatry* 43(2) (2021) 203-209.
4. R. Morris, T. Moretta, M.N. Potenza, The Psychobiology of Problematic Use of Social Media, *Curr Behav Neurosci Rep* 2023.
5. M. Griffiths, A 'components' model of addiction within a biopsychosocial framework, *Journal of Substance Use* 10(4) (2005) 191-197.
6. L. Leung, Predicting Internet risks: a longitudinal panel study of gratifications-sought, Internet addiction symptoms, and social media use among children and adolescents, *Health Psychology and Behavioral Medicine: An Open Access Journal* 2(1) (2014) 424-439.
7. X. Wang, Q. Shang, How do social and parasocial relationships on TikTok impact the well-being of university students? The roles of algorithm awareness and compulsive use, *Acta Psychologica* 248 (2024) 104369.
8. J. Kim, J.-E.R. Lee, The Facebook paths to happiness: Effects of the number of Facebook friends and self-presentation on subjective well-being, *CyberPsychology, Behavior, and social Networking* 14(6) (2011) 359-364.

9. B.J. Bond, Social and parasocial relationships during COVID-19 social distancing, *Journal of Social and Personal Relationships* 38(8) (2021) 2308-2329.
10. C.S. Andreassen, S. Pallesen, M.D. Griffiths, The relationship between addictive use of social media, narcissism, and self-esteem: Findings from a large national survey, *Addictive Behaviors* 64 (2017) 287-293.
11. I. Pantic, Online social networking and mental health, *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking* 17(10) (2014) 652-657.
12. J.E. Grant, K. Lust, S.R. Chamberlain, Problematic smartphone use associated with greater alcohol consumption, mental health issues, poorer academic performance, and impulsivity, *Journal of Behavioral Addictions* 8(2) (2019) 335-342.
13. M. Moqbel, N. Kock, Unveiling the dark side of social networking sites: Personal and work-related consequences of social networking site addiction, *Information & Management* 55(1) (2018) 109-119.
14. C.S. Andreassen, J. Billieux, M.D. Griffiths, D.J. Kuss, Z. Demetrovics, E. Mazzoni, S. Pallesen, The relationship between addictive use of social media and video games and symptoms of psychiatric disorders: A large-scale cross-sectional study, *Psychology of Addictive Behaviors* 30(2) (2016) 252-262.
15. A.A. Contractor, N.H. Weiss, M.T. Tull, J.D. Elhai, PTSD's relation with problematic smartphone use: Mediating role of impulsivity, *Computers in Human Behavior* 75 (2017) 177-183.
16. J.D. Elhai, R.D. Dvorak, J.C. Levine, B.J. Hall, Problematic smartphone use: A conceptual overview and systematic review of relations with anxiety and depression psychopathology, *Journal of Affective Disorders* 207 (2017) 251-259.
17. S. Firat, H. Gül, M. Sertçelik, A. Gül, Y. Gürel, B.G. Kılıç, The relationship between problematic smartphone use and psychiatric symptoms among adolescents who applied to psychiatry clinics, *Psychiatry Research* 270 (2018) 97-103.
18. J. Billieux, M.V.d. Linden, M. d'Acremont, G. Ceschi, A. Zermatten, Does impulsivity relate to perceived dependence and actual use of the mobile phone?, *Applied Cognitive Psychology* 21(4) (2007) 527-537.
19. J. Chen, Y. Liang, C. Mai, X. Zhong, C. Qu, General deficit in inhibitory control of excessive smartphone users: Evidence from an event-related potential study, *Frontiers in Psychology* 7 (2016) 511.
20. A. Pellegrino, M. Abe, R. Shannon, The Dark Side of Social Media: Content Effects on the Relationship Between Materialism and Consumption Behaviors, *Front Psychol* 13 (2022) 870614.
21. P. Thaichon, G. Liyanaarachchi, V. Ratten, M. Dharmesti, S. Quach, S. Weaver, Online retailing and relationship marketing: evolution and theoretical insights into online retailing and relationship marketing, *Transforming relationship marketing*, Routledge 2020, pp. 1-23.
22. M. Du, C. Zhao, H. Hu, N. Ding, J. He, W. Tian, W. Zhao, X. Lin, G. Liu, W. Chen, S. Wang, P. Wang, D. Xu, X. Shen, G. Zhang, Association between problematic social networking use and anxiety symptoms: a systematic review and meta-analysis, *BMC Psychol* 12(1) (2024) 263.
23. V. Jahagirdar, L.A. Sequeira, N. Kinattungal, T.F. Roohi, S. Alshehri, F. Shakeel, S. Mehdi, Assessment of the impact of social media addiction on psychosocial behaviour like depression, stress, and anxiety in working professionals, *BMC Psychol* 12(1) (2024) 352.
24. J.E. Bettmann, G. Anstadt, B. Casselman, K. Ganesh, Young Adult Depression and Anxiety Linked to Social Media Use: Assessment and Treatment, *Clinical Social Work Journal* 49(3) (2021) 368-379.
25. X. Wang, Y. Guo, Motivations on TikTok addiction: The moderating role of algorithm awareness on young people, *Profesional de la Información* 32(4) (2023).
26. N.A. Fineberg, Z. Demetrovics, D.J. Stein, K. Ioannidis, M.N. Potenza, E. Grünblatt, et al., Manifesto for a European research network into Problematic Usage of the Internet, *Eur Neuropsychopharmacol* 28(11) (2018) 1232-1246.
27. D.L. King, P.H. Delfabbro, A.M.S. Wu, Y.Y. Doh, D.J. Kuss, S. Pallesen, et al., Treatment of Internet gaming disorder: An international systematic review and CONSORT evaluation, *Clin Psychol Rev* 54 (2017) 123-133.
28. J.E. Grant, S.W. Kim, B.K. Hartman, A double-blind, placebo-controlled study of the opiate antagonist naltrexone in the treatment of pathological gambling urges, *J Clin Psychiatry* 69(5) (2008) 783-789.
29. J.E. Grant, S.R. Chamberlain, S.A. Redden, E.W. Leppink, B.L. Odlaug, S.W. Kim, N-Acetylcysteine in the Treatment of Excoriation Disorder: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Psychiatry* 73(5) (2016) 490-496.
30. J.E. Grant, S.R. Chamberlain, Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: cause or consequence?, *Addict Behav* (2014) 39(11) (2014) 1632-1639.
31. B. Bandelow, J. Zohar, E. Hollander, S. Kasper, H.J. Möller; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders, et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision, *World J Biol Psychiatry* (2008) 9(4) (2008) 248-312.
32. N.A. Fineberg, S. Reghunandanan, H.B. Simpson, K.A. Phillips, M.A. Richter, K. Matthews, et al., Obsessive-compulsive disorder (OCD): Practical strategies for pharmacological and somatic treatment in adults, *Psychiatry Res* 227(1) (2015) 114-125.
33. L.M. Koran, H. Blair Simpson, Guideline Watch (March 2013): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder, *APA Practice Guidelines* 2013, p. 1-22.
34. L. Carmi, U. Alayon, N. Barnea-Ygaël, J. Zohar, R. Dar, A. Zangen, Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients, *Brain Stimul* 11(1) (2018) 158-165.
35. M.R.a.S.J.C. Krzysztof Łukawski, Can pharmacotherapy play a role in treating internet addiction disorder?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 20(11) (2019) 1299-1301.
36. F. Alemi, H. Min, M. Yousefi, L.K. Becker, C.A. Hane, V.S. Nori, J. Wojtusiak, Effectiveness of common antidepressants: a post market release study, *eClinical Medicine* 41 (2021).
37. Y.A. de Vries, A.M. Roest, J.G.M. Burgerhof, P. de Jonge, Initial severity and antidepressant efficacy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder: An individual patient data meta-analysis, *Depress Anxiety* 35(6) (2018) 515-522.
38. Camardese, G., Leone, B., Walstra, C., Janiri, L., Guglielmi, R., Pharmacological Treatment of Internet Addiction, in Montag, C., Reuter, M. (ed.), *Internet Addiction. Neuroscientific Approaches and Therapeutic Interventions*, Springer, Cham 2015: 151-165.
39. B. Dell'Osso, S. Hadley, A. Allen, B. Baker, W.F. Chaplin, E. Hollander, Escitalopram in the treatment of impulsive-compulsive internet usage disorder: an open-label trial followed by a double-blind discontinuation phase, *J Clin Psychiatry* 69(3) (2008) 452-456.
40. F.R. Doug Hyun Han and Perry, Bupropion in the treatment of problematic online game play in patients with major depressive disorder, *Journal of Psychopharmacology* 26(5) (2012) 689-696.

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
monodracado

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[®]





Diagnóstico e tratamento no espectro bipolar

Texto baseado na palestra “Diagnóstico e tratamento no espectro bipolar” ministrada por Dr. Beny Lafer (CRM-SP 57.815, RQE 55.751 – Psiquiatria) durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024.

O transtorno bipolar (TB) é uma condição de saúde mental caracterizada por episódios cíclicos de hipomania, mania e depressão, abrangendo também episódios mistos.¹ No *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 5ª edição (DSM-5), os transtornos bipolares são divididos em transtorno bipolar I, transtorno bipolar II, ciclotimia e outras categorias residuais que não se encaixam nos subtipos previamente citados.² Essa categorização é baseada na frequência, na intensidade e na duração dos episódios maníacos (ou hipomaníacos) e depressivos.² Os sintomas cognitivos, abrangendo prejuízos na memória verbal e visual e função executiva, são altamente prevalentes em pacientes com TB, afetando a funcionalidade diária e aumentando o risco de suicídio.³

A prevalência do TB é estimada em cerca de 1% da população global.⁴ A média de início dos

sintomas ocorre entre os 17 e 22 anos de idade, destacando-se a importância de um diagnóstico precoce.⁵ No entanto, um atraso de até cinco anos no diagnóstico desde o início dos sintomas foi observado em alguns estudos, especialmente em pacientes com comorbidades e polaridade depressiva de início, e a duração da doença não tratada está relacionada a um prognóstico pior, com maior número de tentativas de suicídio e prolongamento da condição.^{5,6}

O TB frequentemente coocorre com outros transtornos psiquiátricos, como ansiedade, uso de substâncias e TDAH, dificultando o diagnóstico e o tratamento.⁷ Comorbidades não psiquiátricas, como síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares, também são comuns e aumentam o risco de mortalidade prematura em pacientes com TB.⁸⁻¹⁰

O tratamento do TB envolve não apenas o manejo farmacológico, mas também a consideração de intervenções psicossociais.¹¹ O tratamento deve ser adaptado às necessidades individuais dos pacientes, levando em conta a gravidade dos episódios, a resposta ao tratamento e a presença de comorbidades.¹¹ Durante a fase aguda do tratamento do TB, o objetivo primordial é alcançar a remissão sintomática, conhecida como eutimia, que é fundamental para restaurar a estabilidade emocional e funcional do paciente.¹¹

Em longo prazo, na fase de manutenção, as estratégias terapêuticas se concentram na prevenção de recaídas e no tratamento de sintomas subsindrômicos, além de abordar comorbidades psiquiátricas e clínicas que frequentemente acompanham o transtorno.¹¹ A melhora no funcionamento social, familiar e ocupacional é essencial para a reabilitação do paciente, promovendo maior qualidade de vida.¹¹ Portanto, as abordagens integradas visam não apenas estabilizar o humor, mas também proporcionar um suporte abrangente que potencialize a recuperação e a funcionalidade em longo prazo.¹¹

A diretriz canadense de tratamento do TB (CANMAT, do inglês: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*) de 2018 destaca-se por utilizar um sistema de classificação que considera tanto o nível de evidência quanto a tolerabilidade dos tratamentos em longo prazo.¹² No manejo da fase aguda da mania, a primeira linha indicada pelo CANMAT inclui monoterapia com lítio, quetiapina, valproato, aripiprazol, paliperidona e risperidona. Além disso, combinações como quetiapina, aripiprazol, risperidona ou asenapina com lítio ou valproato também são recomendadas.¹² Como segunda linha de tratamento, a olanzapina e a carbamazepina são consideradas, embora a olanzapina possua perfil de efeitos colaterais menos favorável.¹²

No tratamento da depressão bipolar, a primeira linha indicada pelo CANMAT inclui quetiapina, lítio, lamotrigina, lurasidona e lurasidona combinada com um estabilizador de humor, enquanto o tratamento com divalproato, a combinação de estabilizadores de humor com antidepressivos, a eletroconvulsoterapia e a combinação de olanzapina e fluoxetina estão classificados como segunda linha de tratamento.¹² No manejo da manutenção do TB, os estabilizadores de humor, como lítio e quetiapina, permanecem centrais, assim como a politerapia, na qual são recomendadas combinações de lítio e valproato ou lítio ou divalproato com aripiprazol ou quetiapina.¹²



No entanto, apesar de todos os avanços terapêuticos, observa-se que a taxa de recorrência anual dos episódios é de 26,3%, o que sugere que um quarto dos pacientes que recebem tratamento ainda enfrenta novos episódios.¹³

No entanto, apesar de todos os avanços terapêuticos, observa-se que a taxa de recorrência anual dos episódios é de 26,3%, o que sugere que um quarto dos pacientes que recebem tratamento ainda enfrenta novos episódios.¹³ Portanto, além do tratamento farmacológico, a implementação de intervenções não farmacológicas, como a psicoeducação, faz-se necessária.¹⁴ Diversos estudos indicam os benefícios da psicoeducação, como redução de 50% no número de recorrências em um período de cinco anos, quando combinada com tratamento farmacológico.^{14,15}

Nesse sentido, uma metanálise demonstrou que a psicoterapia, especialmente as modalidades cognitivo-comportamentais e terapias familiares, é mais eficaz na manutenção do que outros tipos de intervenção, contribuindo significativamente para a redução de recorrências e para a melhora da funcionalidade.¹⁶ Adicionalmente, estratégias nutricionais, demonstradas por dados comparando dietas

ultraprocessadas e mediterrâneas, parecem estar associadas à melhora dos sintomas de TB, com impactos complementares nos desfechos cardiovasculares, na inflamação e, consequentemente, na qualidade de vida e longevidade dos pacientes.¹⁷

Programas de exercícios físicos também têm sido recomendados, com estudos recentes mostrando que um protocolo estruturado de atividade física envolvendo musculação e exercícios aeróbicos resultou em melhora significativa nos sintomas depressivos, com 70% dos pacientes apresentando remissão após 12 semanas de intervenção.¹⁸ Dessa forma, a abordagem multifatorial, que integra a genética, fatores ambientais e a experiência clínica, é fundamental para entender a complexidade do TB e suas implicações. Os avanços na pesquisa sobre os mecanismos subjacentes ao transtorno, incluindo inflamação e disfunções neuroquímicas e neuroanatômicas, oferecem uma nova perspectiva para o tratamento e a gestão dos sintomas.



Em conclusão, o transtorno bipolar é uma condição crônica e recorrente que apresenta desafios significativos no diagnóstico e no tratamento. A detecção precoce e a implementação de intervenções adequadas são essenciais para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

O manejo do transtorno bipolar deve envolver uma abordagem integrada que considere tanto as intervenções farmacológicas quanto as não farmacológicas, visando não apenas à remissão dos episódios agudos, mas também à prevenção de recaídas, à redução da mortalidade e à melhora da funcionalidade e da qualidade de vida.

A colaboração entre profissionais de saúde e a educação dos pacientes e suas famílias desempenham papel crucial na eficácia do tratamento e na promoção de resultados positivos em longo prazo.

Referências

1. Vieta E, Berk M, Schulze TG et al. Bipolar disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18008.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
3. Cullen B, Ward J, Graham NA et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord* 2016; 205: 165–81.
4. Merikangas KR, Jin R, He JP et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 241–51.
5. Dagani J, Signorini G, Nielssen O et al. Meta-analysis of the Interval between the Onset and Management of Bipolar Disorder. *Can J Psychiatry* 2017; 62: 247–58.
6. Altamura AC, Dell’Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 260: 385–91.
7. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 543–52.
8. Correll CU, Solmi M, Veronese N et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017; 16: 163–80.
9. Vancampfort D, Correll CU, Galling B et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis. *World Psychiatry* 2016; 15: 166–74.
10. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv* 2009; 60: 147–56.
11. Malhi GS, Bell E, Basset D et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust NZJ Psychiatry* 2021; 55: 7–117.
12. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018; 20: 97–170.
13. Vázquez GH, Holtzman JN, Lolich M et al. Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1501–12.
14. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A et al. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 402–7.
15. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J et al. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry* 2009; 194: 260–65.
16. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA et al. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 141–50.
17. Gabriel FC, Oliveira M, Bruna De M Martella et al. Nutrition and bipolar disorder: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2023; 26: 637–51.
18. Lafer B, Duarte CC, Greve JMD et al. Structured physical exercise for bipolar depression: an open-label, proof-of concept study. *Int J Bipolar Disord* 2023; 11: 14.

Hedd®
Aripiprazol

**Mais equilíbrio,
menos impacto.**



Menos efeitos
extrapiramidais¹



Menos efeitos
metabólicos¹



Mínimos efeitos
sedativos²

CONTRAINDICAÇÃO: PACIENTES QUE SÃO HIPERSENSÍVEIS AO ARIPIPIRAZOL OU QUALQUER UM DOS SEUS EXCIPIENTES. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** INTENSIFICA OS EFEITOS DE CERTOS AGENTES ANTI-HIPERTENSIVOS

Hedd® (aripiprazol). **Indicações:** Esquizofrenia; Transtorno bipolar e Terapia adjuntiva. **Contraindicações:** contraindicado para pacientes que são hipersensíveis ao aripiprazol ou qualquer um dos seus excipientes. As reações variaram de prurido/urticária a anafilaxia. **Advertências e precauções:** Aumento da mortalidade em pacientes com psicose associada à demência; Eventos adversos cardiovasculares; cuidado na segurança em pacientes idosos com psicose à doença de Alzheimer; um complexo de sintomas potencialmente fatal ocasionalmente chamado de síndrome neuroléptica maligna (SNM) pode ocorrer com a administração de drogas antipsicóticas, incluindo aripiprazol; a síndrome de movimentos discrínicos potencialmente involuntários e irreversíveis pode ser desenvolvida por pacientes tratados com drogas antipsicóticas; hiperglicemia e diabetes mellitus; relatos de casos pós-comercialização sugerem que pacientes podem apresentar impulsos intensos e incapacidade de controlar esses impulsos durante o tratamento com aripiprazol; como ocorre com outras drogas antipsicóticas, o aripiprazol deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de convulsões ou com condições que reduzam o limiar convulsivo, como no caso de demência de Alzheimer; os pacientes devem ser alertados sobre o risco de operar máquinas perigosas, incluindo automóveis; a experiência clínica com aripiprazol em pacientes com certas enfermidades sistêmicas concomitantes é limitada; **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.** Aripiprazol é excretado no leite materno humano. As pacientes devem ser avisadas para não amamentarem caso esteja em tratamento com aripiprazol. Hedd® é um medicamento. **Atenção: Contém lactose. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose. Você não deve dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas. Atenção: Contém o corante óxido de ferro vermelho que pode, eventualmente, causar reações alérgicas. Atenção: contém 65,97 mg de lactose/unidade farmacotécnica ou unidade de medida. O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde. Interações medicamentosas:** Em virtude dos efeitos principais de aripiprazol sobre o sistema nervoso central, deve-se ter cautela quando Hedd® for administrado em combinação com álcool ou outras drogas com ação central. Devido ao seu antagonismo do receptor alfa adrenérgico, aripiprazol possui o potencial de intensificar os efeitos de certos agentes anti-hipertensivos. **Posologia:** Esquizofrenia: A dose de início e a dose alvo recomendadas para Hedd® é de 10 mg/dia ou 15 mg/dia uma vez ao dia, independente das refeições. Transtorno bipolar: A dose de início e a dose alvo recomendada é de 15 mg uma vez ao dia como monoterapia ou como terapia adjuntiva com lítio ou valproato. Ajustes da dosagem em adultos não são habitualmente indicados de acordo com a idade, sexo, raça ou estado da insuficiência renal ou hepática. **Reações adversas:** As reações adversas mais comuns em pacientes adultos em estudos clínicos (≥ 10%) foram náusea, vômito, constipação, cefaleia, vertigem, acatisia, ansiedade, insônia e inquietação. Registro: 1.0390.0226. Farmoquímica S/A. CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqmgrupo.com.br. Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

Referências bibliográficas: 1. Swainston Harrison T, Perry CM. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs*. 2004;64(15):1715-36. 2. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 Jul;302(1):381-9.

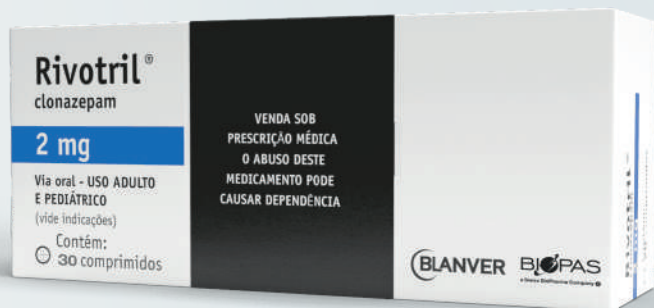
Rivotril® clonazepam¹

Distribuição exclusiva Biopas Brasil

Medicamento Referência desde 1974!

Ansiolítico e Anticonvulsivo¹

 70 anos de mercado²



 **Ampla indicação** (adultos e crianças)¹



Apresentação oral 2mg com 30 comprimidos e bissulcado, proporcionando comodidade posológica.¹

RIVOTRIL® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

BIOPAS

a Swiix BioPharma Company

BIOPAS é uma empresa biofarmacêutica que fornece PRODUTOS ALTAMENTE INOVADORES e SERVIÇOS de A-Z para atender às NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS para PACIENTES na América Latina

Conheça mais sobre a Biopas em:

www.biopasgroup.com

Presente em toda a AMÉRICA LATINA



Referência:

1. 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

2. Conforme registro de produto válido na ANVISA, consulta em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/tecnicos/2599200587573/> acessado em 25.05.2022

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 tratar 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), transtornos do humor, transtorno afetivo bipolar (fases de depressão e mania); tratamento da mania, depressão maior associada à antidepressivos na depressão ansiosa e início do tratamento, síndromes psicóticas como acatisia (inquietação extrema, geralmente provocada por medicamentos psiquiátricos), síndrome das pernas inquietas (desconforto ou dor nas pernas que leva à necessidade de movimentá-las, prejudicando o sono), vertigem e distúrbios do equilíbrio: náuseas, vômitos, desmaios, quedas, zumbidos e distúrbios auditivos, síndrome da boca ardente (sensação de queimação na parte interna da boca, sem alterações físicas). **CONTRAINDICAÇÕES** hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer dos excipientes do medicamento, em pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento do fígado grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de comprometimento do sistema nervoso, secundário ao problema no fígado. **RIVOTRIL® comprimidos e RIVOTRIL® gotas são contraindicados para o tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apneia 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. O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.** SAC 0800 591 9210

Material Aprovado em fevereiro de 2025. - AV-CHP-RIV-F60-2025-Vig.FEB2027-BR

BIOPAS
a Swiix BioPharma Company