

O mecanismo de ação da clozapina

Uma análise sobre o papel dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon em transtornos mentais

Abordagens terapêuticas emergentes para a síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques – Uma revisão sistemática dos ensaios clínicos atuais

Artigos satélites:

O papel da atomoxetina no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

Conectando os Pontos: 7 dicas para integrar neurologia e psiquiatria no transtorno do espectro autista em adultos



Aproveite tudo da família BIPP



Sumário

O mecanismo de ação da clozapina

Pág. 4

Uma análise sobre o papel dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon em transtornos mentais

Pág. 7

Abordagens terapêuticas emergentes para a síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques – Uma revisão sistemática dos ensaios clínicos atuais

Pág. 12

Artigos satélites

O papel da atomoxetina no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

Pág. 17

Conectando os Pontos: 7 dicas para integrar neurologia e psiquiatria no transtorno do espectro autista em adultos

Pág. 22



Não deixe de conferir os cursos da BIPPzine!

Nota editorial

É com entusiasmo que apresentamos a 12ª edição da BIPPzine, sempre com o compromisso de oferecer, de forma gratuita e acessível, atualizações científicas relevantes e aplicáveis à prática clínica em saúde mental.

Nesta edição, decidimos mirar o horizonte e explorar um tema instigante: a psiquiatria do futuro. Vivemos um momento singular, em que a tradição e a inovação caminham lado a lado. Enquanto consolidamos práticas consagradas, assistimos ao surgimento de novas possibilidades terapêuticas, guiadas por descobertas neurocientíficas cada vez mais refinadas.

Com isso em mente, reunimos três textos institucionais que buscam provocar no leitor a curiosidade e o desejo de enxergar além do presente, projetando caminhos para a psiquiatria que está por vir. Abrimos com uma reflexão profunda sobre o mecanismo de ação da clozapina, um fármaco clássico cuja eficácia incomparável na esquizofrenia resistente ainda desafia a ciência. A compreensão de seus efeitos pode iluminar novas rotas para o desenvolvimento de futuros antipsicóticos.

Em seguida, exploramos o potencial dos agonistas do receptor de GLP-1 em transtornos cognitivos e de saúde mental, uma fronteira promissora que une metabolismo, neuroproteção e psicofarmacologia em um campo de investigação de grande impacto clínico.

Por fim, apresentamos uma revisão abrangente sobre abordagens terapêuticas emergentes para a síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques, com base nos ensaios clínicos mais recentes, destacando possibilidades reais de avanço terapêutico para essa condição.

Que esta edição inspire reflexões e desperte o desejo de seguir aprendendo, pesquisando e cuidando, com os olhos atentos ao futuro, mas os pés firmes na prática clínica de qualidade que nos une.

Boa leitura!

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 3, Nº 12 - 2025
ISSN (digital): 2965-2960 • ISSN (impressa): 2965-0313
DOI: 10.70473/Bipp12-25.2965-2960

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.*

18933_BIP_BRA_v5_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



O mecanismo de ação da clozapina

Morrison PD, Jauhar S, Young AH. The mechanism of action of clozapine. J Psychopharmacol. 2025 Feb 13:2698811251319458.

A clozapina, um antipsicótico atípico com eficácia comprovada em casos de esquizofrenia resistente ao tratamento, apresenta um perfil farmacológico distinto em relação a outros antipsicóticos, sendo frequentemente descrita como uma molécula de farmacologia clínica única.¹ Esse fármaco está associado a menor risco de efeitos motores, redução nas taxas de suicídio e menor mortalidade, em comparação com outros antipsicóticos ou ausência de tratamento, sendo uma ferramenta de alto valor terapêutico na psicofarmacologia clínica.^{1,2}

Desde os anos 1970, o bloqueio dos receptores D_2 de dopamina tem sido uma explicação central acerca do mecanismo de ação dos antipsicóticos.³ No entanto, a clozapina, apesar de sua baixa afinidade por esses receptores – semelhante à da quetiapina –, destaca-se por sua eficácia superior e menor risco de efeitos motores, diferindo significativamente de outros antipsicóticos amplamente utilizados.^{4,5} (**Tabela 1**) Nesse sentido, a maior afinidade

da clozapina pelos receptores D_4 de dopamina levou à hipótese de que essa ligação explicaria sua eficácia, mas essa teoria perdeu força após o fracasso clínico de antagonistas seletivos de D_4 e a constatação de que outros antipsicóticos também bloqueiam esses receptores.⁶

A relação entre serotonina e esquizofrenia surgiu da observação de que psicodélicos como a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e a psilocibina, que ativam receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, podem induzir estados semelhantes à psicose.^{7,8} Nesse sentido, diversos antipsicóticos atípicos ou de segunda geração como a risperidona, olanzapina, quetiapina, entre outros, apresentam ocupação de 5-HT_{2A} significativamente maior do que D_2 , característica atribuída à sua eficácia antipsicótica com baixa incidência de efeitos extrapiramidais, quando comparados aos antipsicóticos de primeira geração.⁵

A clozapina, apesar de ter alta afinidade pelo receptor 5-HT_{2A}, não se diferencia de outros antipsicóticos atípicos, como a risperidona, que tem maior afinidade por esse receptor, mas não apresenta superioridade terapêutica.⁶ (**Tabela 1**) Ainda assim, o entusiasmo por antagonistas seletivos 5-HT_{2A} ressurgiu com a aprovação da pimavanserina para psicose na doença de Parkinson, por sua ação exclusiva nesses receptores.⁹ No entanto, os estudos com pimavanserina e roluperidona na esquizofrenia não demonstraram eficácia convincente, e até o momento não tem aprovação para essa indicação.⁹

A acetilcolina, um dos primeiros neurotransmissores identificados, atua por meio de receptores nicotínicos de resposta rápida e receptores muscarínicos M₁-M₅ de ação lenta.^{10,11} No cérebro, os subtipos M₁ e M₄ são os mais expressivos, sendo o M₁ excitatório e pós-sináptico, e o M₄, inibitório, atuando na regulação da liberação de neurotransmissores.¹¹ Diversos antipsicóticos, incluindo a clozapina, apresentam alta afinidade por receptores muscarínicos, mas diferem em sua ação funcional.¹² Enquanto a maioria atua como antagonista, a clozapina e seu metabólito

norclozapina funcionam como agonistas, especialmente nos subtipos M₁ e M₄, contribuindo para efeitos adversos como hipersalivação, observados eventualmente com o uso de clozapina.^{13,14}

A eficácia antipsicótica de um agonista muscarínico M₄ com baixa afinidade por receptores dopaminérgicos foi confirmada em estudos clínicos com o KarXT, cujos resultados de fase III em esquizofrenia foram positivos.¹⁵⁻¹⁷ Composto por xanomelina (agonista M₁/M₄) e tróspio (antagonista periférico), o KarXT foi aprovado nos EUA sob o nome Cobenfy, marcando uma nova abordagem terapêutica para a esquizofrenia baseada no sistema colinérgico.¹⁸ Além disso, a emraclidina, um modulador alostérico positivo seletivo para receptores M₄, está em fases clínicas avançadas para esquizofrenia, também representando uma das promissoras terapias colinérgicas em desenvolvimento.^{19,20} Com os avanços recentes, especialmente após o sucesso do KarXT, surgem questões importantes sobre sua eficácia em psicose resistente, sintomas negativos, discinesia tardia, prevenção de suicídio e segurança, em comparação à clozapina, que possivelmente serão investigadas em estudos posteriores.⁹

Tabela 1. Representação esquemática da afinidade de fármacos antipsicóticos por receptores possivelmente envolvidos na ação terapêutica

Medicamento antipsicótico	Dopamina D ₂	Serotonina 5HT _{2A}	Colinérgico M ₄
Afinidade pelo receptor			
• Aripiprazol	++++Agonista parcial	++	0
• Haloperidol	+++	++	0
• Risperidona	+++	++++	0
• Clorpromazina	+++	+++	++
• Olanzapina	++	+++	+
• Quetiapina	+	++	+
• Clozapina	+	+++	++Agonista parcial (M ₄)
• Xanomelina e tróspio (KarXT)	0	+/0	++Agonista parcial (M ₁ e M ₄)
• Emraclidina	Nenhum dado	Nenhum dado	+++Modulador alostérico parcial (M ₄)

Afinidade: ++++ muito alta (<1 nM), +++ alta (1-10 nM), ++ moderada (10-100 nM), + baixa (100-1.000 nM), 0 não significativa (>1.000 nM).

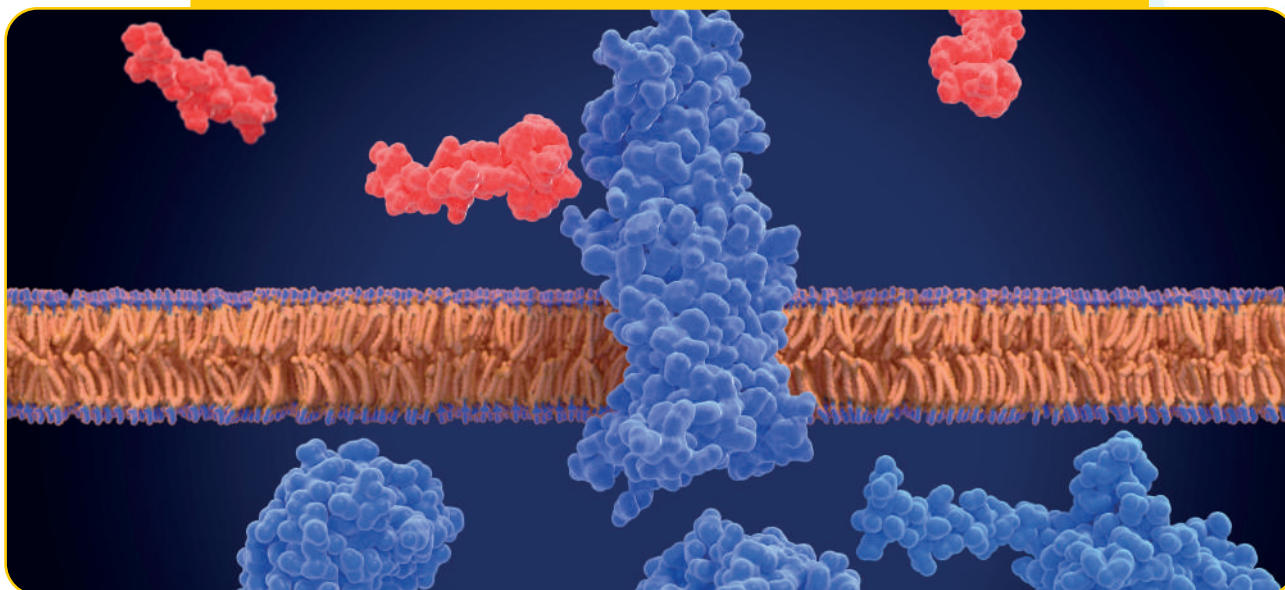
Adaptada de: P.D. Morrison, S. Jauhar, A.H. Young, The mechanism of action of clozapine, J Psychopharmacol (2025) 2698811251319458.⁹

Por fim, a clozapina se destaca por sua farmacologia clínica singular, especialmente pelo seu possível papel como agonista parcial nos receptores muscarínicos M_4 e possivelmente M_1 , diferindo de outros antipsicóticos.¹² O desenvolvimento de novos antipsicóticos colinérgicos, como o KarXT, sinaliza uma mudança promissora no tratamento da esquizofrenia. Esse avanço pode marcar um novo capítulo na psiquiatria, comparável à introdução da clorpromazina nos anos 1950 ou à própria clozapina décadas depois, e levanta a possibilidade de que, ao esclarecer o mecanismo da clozapina, possamos estar também à beira de superá-la terapêuticamente.



Referências

1. E. Wagner, S. Sifakis, P. Fernando, P. Falkai, W.G. Honer, A. Röhl, D. Siskind, S. Leucht, A. Hasan, Efficacy and safety of clozapine in psychotic disorders—a systematic quantitative meta-review, *Transl Psychiatry* 11(1) (2021) 487.
2. A. Forte, M. Pompili, B. Imbustaro, G.P. De Luca, M. Mastrangelo, B. Montalbani, R.J. Baldessarini, Effects on suicidal risk: Comparison of clozapine to other newer medicines indicated to treat schizophrenia or bipolar disorder, *J Psychopharmacol* 35(9) (2021) 1074–1080.
3. P.D. Morrison, R.M. Murray, The antipsychotic landscape: dopamine and beyond, *Ther Adv Psychopharmacol* 8(4) (2018) 127–135.
4. L.S. Pilowsky, D.C. Costa, P.J. Ell, R.M. Murray, N.P. Verhoeff, R.W. Kerwin, Clozapine, single photon emission tomography, and the D2 dopamine receptor blockade hypothesis of schizophrenia, *Lancet* 340(8813) (1992) 199–202.
5. S. Kapur, P. Seeman, Does fast dissociation from the dopamine d(2) receptor explain the action of atypical antipsychotics?: A new hypothesis, *Am J Psychiatry* 158(3) (2001) 360–9.
6. F.C. Nucifora, M. Mihaljevic, B.J. Lee, A. Sawa, Clozapine as a Model for Antipsychotic Development, *Neurotherapeutics* 14(3) (2017) 750–761.
7. F.C. Colpaert, Discovering risperidone: the LSD model of psychopathology, *Nat Rev Drug Discov* 2(4) (2003) 315–20.
8. J.F. López-Giménez, J. González-Maeso, Hallucinogens and Serotonin 5-HT, *Curr Top Behav Neurosci* 36 (2018) 45–73.
9. P.D. Morrison, S. Jauhar, A.H. Young, The mechanism of action of clozapine, *J Psychopharmacol* (2025) 2698811251319458.
10. D.A. Brown, Acetylcholine, *Br J Pharmacol* 147 Suppl 1(Suppl 1) (2006) S120–6.
11. D.A. Brown, Acetylcholine and cholinergic receptors, *Brain Neurosci Adv* 3 (2019) 2398212818820506.
12. J. Besnard, G.F. Ruda, V. Setola, K. Abecassis, R.M. Rodriguiz, X.P. Huang, S. Norval, M.F. Sassano, A.I. Shin, L.A. Webster, F.R. Simeons, L. Stojanovski, A. Prat, N.G. Seidah, D.B. Constan, G.R. Bickerton, K.D. Read, W.C. Wetsel, I.H. Gilbert, B.L. Roth, A.L. Hopkins, Automated design of ligands to polypharmacological profiles, *Nature* 492(7428) (2012) 215–20.
13. S. Ishikawa, M. Kobayashi, N. Hashimoto, H. Mikami, A. Tanimura, K. Narumi, A. Furugen, I. Kusumi, K. Iseki, Association Between, *J Pharmacol Exp Ther* 375(2) (2020) 376–384.
14. M.C. Olanas, C. Maullu, P. Onali, Effects of clozapine on rat striatal muscarinic receptors coupled to inhibition of adenylyl cyclase activity and on the human cloned m4 receptor, *Br J Pharmacol* 122(3) (1997) 401–8.
15. M.L. Watt, L. Rorick-Kehn, D.B. Shaw, K.M. Knitowski, A.T. Quets, A.K. Chesterfield, D.L. McKinzie, C.C. Felder, The muscarinic acetylcholine receptor agonist BuTAC mediates antipsychotic-like effects via the M4 subtype, *Neuropsychopharmacology* 38(13) (2013) 2717–26.
16. I. Kaul, S. Sawchak, C.U. Correll, R. Kakar, A. Breier, H. Zhu, A.C. Miller, S.M. Paul, S.K. Brannan, Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial, *Lancet* 403(10422) (2024) 160–170.
17. I. Kaul, S. Sawchak, D.P. Walling, C.A. Tamminga, A. Breier, H. Zhu, A.C. Miller, S.M. Paul, S.K. Brannan, Efficacy and Safety of Xanomeline-Trospium Chloride in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial, *JAMA Psychiatry* 81(8) (2024) 749–756.
18. S.M. Paul, S.E. Yohn, M. Popielek, A.C. Miller, C.C. Felder, Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonists as Novel Treatments for Schizophrenia, *Am J Psychiatry* 179(9) (2022) 611–627.
19. J.H. Krystal, J.M. Kane, C.U. Correll, D.P. Walling, M. Leoni, S. Duvvuri, S. Patel, I. Chang, P. Iredale, L. Frohlich, S. Versavel, P. Perry, R. Sanchez, J. Renger, Emraclidine, a novel positive allosteric modulator of cholinergic M4 receptors, for the treatment of schizophrenia: a two-part, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1b trial, *Lancet* 400(10369) (2022) 2210–2220.
20. A.B. Tobin, A golden age of muscarinic acetylcholine receptor modulation in neurological diseases, *Nat Rev Drug Discov* 23(10) (2024) 743–758.



Uma análise sobre o papel dos agonistas do receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon em transtornos mentais

De Giorgi, R., Ghenciulescu, A., Dziwisz, O. et al. An analysis on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cognitive and mental health disorders. *Nat. Mental Health* 3, 354–373 (2025).

Os agonistas do receptor do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1RAs) são amplamente utilizados no tratamento do diabetes tipo 2 (DM2) e da obesidade.^{1,2} Essas medicações, que incluem moléculas como liraglutida, semaglutida, exenatida e dulaglutida, atuam imitando o GLP-1 endógeno, um hormônio incretina responsável por estimular a secreção de insulina após a ingestão de glicose.^{1,2} Esses medicamentos também promovem saciedade e retardam o esvaziamento gástrico, por ação direta no hipotálamo e tronco cerebral.³ Além de seus efeitos metabólicos, os GLP-1RAs têm demonstrado atividade no sistema nervoso central, com estudos emergentes sugerindo potencial para seu uso em diversas condições neuropsiquiátricas, incluindo transtornos

cognitivos, psicóticos, de humor, de ansiedade, alimentares e por uso de substâncias.⁴

Transtornos cognitivos

Há um número significativo de estudos pré-clínicos apoiando o uso de GLP-1RAs na doença de Alzheimer e na doença de Parkinson.⁴ Em modelos animais, esses fármacos melhoraram o desempenho em tarefas de memória e aprendizado, reduzindo marcadores de inflamação, estresse oxidativo e deposição de proteínas neurotóxicas como A β e tau.⁵⁻⁷ Ensaios clínicos, embora mais escassos, sugerem uma associação entre o uso de liraglutida e semaglutida com menor risco de demência em pessoas com DM2.⁸⁻¹⁰

No entanto, a maioria dos estudos clínicos é observacional e, portanto, pode apenas sugerir essa associação. Por outro lado, há pouca evidência de que os GLP-IRAs causem ou agravem déficits cognitivos, o que é relevante para seu uso nas indicações já aprovadas.⁴

Transtornos por uso de substâncias

Os GLP-IRAs modulam vias dopaminérgicas de recompensa, o que pode explicar seu efeito sobre o comportamento aditivo.^{11,12} Modelos animais demonstraram redução do consumo de álcool, opiáceos, nicotina e estimulantes com o uso de exendina-4, liraglutida ou semaglutida.¹³⁻²⁵ No entanto, os estudos clínicos ainda são limitados. Dados preliminares apontam benefícios potenciais em transtornos por uso de álcool, com melhora em abstinência e redução do consumo.²⁶⁻²⁸ Para outras substâncias, como a cocaína e a cannabis, as evidências clínicas ainda são iniciais ou observacionais, sugerindo a necessidade de mais ensaios clínicos controlados.²⁹⁻³²

Transtornos psicóticos

A maior parte das pesquisas nessa área tem investigado o impacto dos GLP-IRAs na reversão dos efeitos metabólicos induzidos por antipsicóticos.³³⁻³⁵ Ensaios clínicos com liraglutida e exenatida mostraram melhorias em peso, índice de massa corporal (IMC) e outros marcadores cardiometabólicos em pacientes com esquizofrenia tratados com antipsicóticos.^{36,37}

Alguns estudos também exploraram possíveis efeitos cognitivos com o uso de GLP-IRAs em pacientes com esquizofrenia, no entanto os resultados ainda são inconsistentes.^{38,39} Além disso, há poucas evidências de impacto direto sobre os sintomas psicóticos, mas estudos pré-clínicos sugerem melhora comportamental e neuroquímica.^{40,41} No entanto, a investigação de seu potencial além da esfera metabólica ainda está em estágio inicial.

Transtornos de humor e ansiedade

Modelos animais demonstram que os GLP-IRAs podem reduzir comportamentos semelhantes à depressão e à ansiedade, possivelmente por meio de efeitos neuroprotetores e moduladores da inflamação.⁴²⁻⁴⁸ No entanto, estudos clínicos têm mostrado resultados mistos: algumas investigações relataram melhora de sintomas depressivos em pacientes com DM2 e obesidade, enquanto outras não observaram diferenças significativas.⁴⁹⁻⁵²

Recentes preocupações regulatórias sobre possível aumento de comportamento suicida com o uso de GLP-IRAs foram levantadas.⁵³ No entanto, esses achados não foram confirmados por estudos populacionais amplos ou por metanálises com um dos estudos indicando, inclusive, uma possível redução de risco de suicídio com a semaglutida.⁵⁴⁻⁵⁶ Por fim, a maioria dos ensaios clínicos investigando o tratamento com GLP-IRAs em pessoas com transtornos de humor ainda é limitada em tamanho e escopo.⁴

Transtornos alimentares

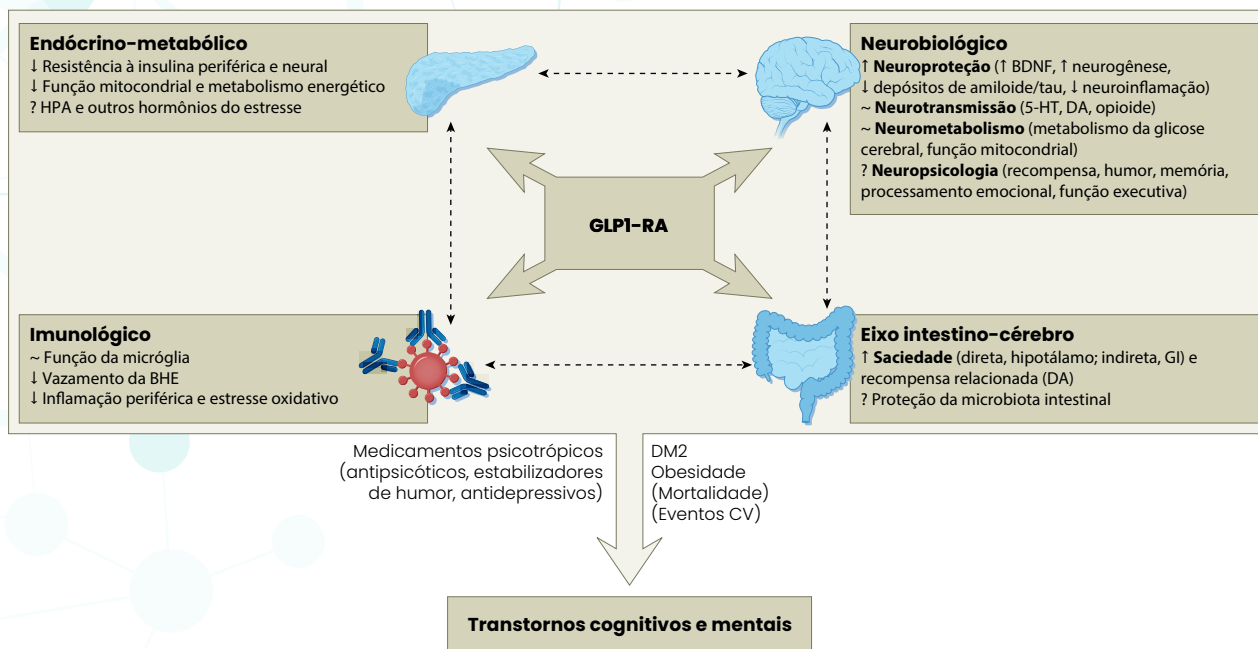
Apesar de seu uso consolidado na obesidade, poucos estudos investigaram o uso de GLP-IRAs em transtornos alimentares.⁴ Os estudos com GLP-IRAs em transtorno de compulsão alimentar (TCA) revelam resultados mistos, com alguns mostrando benefício em reduzir sintomas, enquanto outros não encontraram diferenças significativas em relação ao placebo.⁵⁷⁻⁵⁹ Ainda, apesar de alguns indícios de redução de comportamentos de compulsão alimentar em pacientes com obesidade e síndrome do ovário policístico, os resultados são inconsistentes quando analisados em longo prazo.⁶⁰⁻⁶² Dessa forma, apesar de o perfil mecanicista dos GLP-IRAs sugerir um papel para certos transtornos alimentares específicos, como o TCA, há necessidade em estabelecer o potencial de uso dos GLP-IRAs em pacientes com esse e outros transtornos alimentares.⁴

Segurança neuropsiquiátrica e perspectivas futuras

De modo geral, os GLP-1-RAs demonstram um bom perfil de segurança neuropsiquiátrica.^{4,63} Estudos populacionais e de farmacovigilância não encontraram aumento de risco significativo para eventos adversos como depressão, ideação suicida ou distúrbios cognitivos.^{4,63} No entanto, relatos isolados e o aumento de sua popularidade, especialmente para perda de peso, motivaram algumas agências regulatórias a reavaliarem esses riscos.^{53,64} É notável que o histórico de medicamentos para obesidade com efeitos psiquiátricos adversos, como o rimonabanto, reforça a necessidade de monitoramento contínuo.⁶⁵ Entretanto, é necessário considerar que as associações entre GLP-1-RAs e risco suicida podem refletir a maior prevalência de transtornos psiquiátricos em pessoas com obesidade.⁶⁶ Recentemente, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu que não há evidências suficientes

para uma relação causal entre GLP-1-RAs e ideação suicida, ressaltando a necessidade de mais estudos de farmacovigilância conforme a ampliação das indicações dessas substâncias.⁶⁷

Evidências sugerem que os GLP-1-RAs podem ter efeitos benéficos em transtornos cognitivos e por uso de substâncias, embora os achados em psicose, humor e ansiedade ainda sejam limitados e inconsistentes.⁴ De fato, ainda não está claro se os efeitos cognitivos e emocionais dos GLP-1-RAs são mediados por benefícios metabólicos indiretos ou por ação direta no sistema nervoso central, considerando que o benefício transdiagnóstico potencial dos GLP-1-RAs pode ser amplificado por seus efeitos estabelecidos na morbidade e na mortalidade cardiovascular e metabólica.⁶⁸⁻⁷⁰ Portanto, estudos futuros devem investigar mecanismos subjacentes, avaliar sua eficácia em populações sem diabetes ou obesidade, e explorar possíveis interações com psicotrópicos. **(Figura 1)**



5-HT: 5-hidroxitriptamina; BHE: barreira hematoencefálica; BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; CV: cardiovascular; DA: dopamina; GI: gastrointestinal; HPA: eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Figura 1. Os GLP-1-RAs mostram potencial em psiquiatria, por seus efeitos neuroprotetores e metabólicos amplos, embora seu possível mecanismo de ação em transtornos neuropsiquiátricos ainda exija investigação. As setas para cima indicam aumento, as setas para baixo indicam diminuição, o til indica regulação e o ponto de interrogação indica incerto

Adaptada de: R. De Giorgi, et al. *Nature Mental Health* 3(3) (2025) 354-373.⁴



Por fim, a pesquisa translacional nessa área é promissora, especialmente em condições marcadas por inflamação, resistência à insulina ou disfunção dopaminérgica. O potencial de uso dos GLP-1RAs como uma nova classe de fármacos utilizados na psiquiatria – com benefícios metabólicos simultâneos – coloca esses medicamentos em uma posição estratégica no cenário da psiquiatria moderna.

Referências

- Wen Z, Sun W, Wang H et al. Comparison of the effectiveness and safety of GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obesity: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2025; 222: 111999.
- Hamed K, Alosaimi MN, Ali BA et al. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists: Exploring Their Impact on Diabetes, Obesity, and Cardiovascular Health Through a Comprehensive Literature Review. *Cureus* 2024; 16: e68390.
- Moiz A, Filion KB, Tsoukas MA, Yu OH, Peters TM, Eisenberg MJ. Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. *Am J Med* 2025.
- De Giorgi R, Ghenculescu A, Dziwisz O et al. An analysis on the role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in cognitive and mental health disorders. *Nature Mental Health* 2025; 3: 354-373.
- Kong F, Wu T, Dai J et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists in experimental Alzheimer's disease models: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1205207.
- Nowell J, Blunt E, Edison P. Incretin and insulin signaling as novel therapeutic targets for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 2023; 28: 217-229.
- Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* 2020; 19: 758-766.
- Norgaard CH, Friedrich S, Hansen CT et al. Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimers Dement (NY)* 8 (1): e12268. 2022.
- Tang H, Shao H, Shaaban CE et al. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Geriatr Soc* 2023; 71: 2096-2106.
- Tian S, Jiang J, Wang J et al. Comparison on cognitive outcomes of anti-diabetic agents for type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2023; 39: e3673.
- Jerlhag E. The therapeutic potential of glucagon-like peptide-1 for persons with addictions based on findings from preclinical and clinical studies. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1063033.
- Fortin SM, Roitman MF. Central GLP-1 receptor activation modulates cocaine-evoked phasic dopamine signaling in the nucleus accumbens core. *Physiol Behav* 2017; 176: 17-25.
- Hernandez NS, Ige KY, Miellicki-Baase EG et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation in the ventral tegmental area attenuates cocaine seeking in rats. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 2000-2008.
- Sirohi S, Schurdak JD, Seeley RJ, Benoit SC, Davis JF. Central & peripheral glucagon-like peptide-1 receptor signaling differentially regulate addictive behaviors. *Physiol Behav* 2016; 161: 140-144.
- Herman RJ, Hayes MR, Audrain-McGovern J, Ashare RL, Schmidt HD. Liraglutide attenuates nicotine self-administration as well as nicotine seeking and hyperphagia during withdrawal in male and female rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2023; 240: 1373-1386.
- Díaz-Megido C, Thomsen M. Sex-dependent divergence in the effects of GLP-1 agonist exendin-4 on alcohol reinforcement and reinstatement in C57BL/6J mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2023; 240: 1287-1298.
- Egecioglu E, Steensland P, Fredriksson I, Feltmann K, Engel JA, Jerlhag E. The glucagon-like peptide 1 analogue Exendin-4 attenuates alcohol mediated behaviors in rodents. *Psychoneuroendocrinology* 2013; 38: 1259-70.
- Marty VN, Farokhnia M, Munier JJ, Mulpuri Y, Leggio L, Spigelman I. Long-Acting Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Suppress Voluntary Alcohol Intake in Male Wistar Rats. *Front Neurosci* 2020; 14: 599646.
- Thomsen M, Dencker D, Wörtwein G et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist Exendin-4 decreases relapse-like drinking in socially housed mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2017; 160: 14-20.
- Thomsen M, Holst JJ, Molander A, Linnet K, Pfitz M, Fink-Jensen A. Effects of glucagon-like peptide 1 analogs on alcohol intake in alcohol-preferring vervet monkeys. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236: 603-611.
- Vallöf D, Maccioni P, Colombo G et al. The glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide attenuates the reinforcing properties of alcohol in rodents. *Addict Biol* 2016; 21: 422-37.
- Douton JE, Augusto C, Stoltzfus B, Carkaci-Salli N, Vrana KE, Grigson PS. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, reduces reinstatement of heroin-seeking behavior in rats. *Behav Pharmacol* 2021; 32: 265-277.
- Douton JE, Horvath N, Mills-Huffnagle S, Nyland JE, Hajnal A, Grigson PS. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, liraglutide, reduces heroin self-administration and drug-induced reinstatement of heroin-seeking behaviour in rats. *Addict Biol* 2022; 27: e13117.
- Evans B, Stoltzfus B, Acharya N et al. Dose titration with the glucagon-like peptide-1 agonist, liraglutide, reduces cue- and drug-induced heroin seeking in high drug-taking rats. *Brain Res Bull* 2022; 189: 163-173.
- Abtahi S, Howell E, Currie PJ. Accumbal ghrelin and glucagon-like peptide 1 signaling in alcohol reward in female rats. *Neuroreport* 2018; 29: 1046-1053.
- Klausen MK, Jensen ME, Møller M et al. Exenatide once weekly for alcohol use disorder investigated in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *JCI Insight* 2022; 7.
- Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Associations of semaglutide with incidence and recurrence of alcohol use disorder in real-world population. *Nat Commun* 2024; 15: 4548.
- Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Fink-Jensen A, Rungby J, Jørgensen MB, Osler M. Use of GLP-1 receptor agonists and subsequent risk of alcohol-related events. A nationwide register-based cohort and self-controlled case series study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2022; 131: 372-379.
- Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with reduced incidence and relapse of cannabis use disorder in real-world populations: a retrospective cohort study. *Molecular Psychiatry* 2024; 29: 2587-2598.

30. Angarita GA, Matuskey D, Pittman B et al. Testing the effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide on cocaine self-administration and subjective responses in humans with cocaine use disorder. *Drug and Alcohol Dependence* 2021; 221: 108614.
31. Yammine L, Balderas JC, Weaver MF, Schmitz JM. Feasibility of Exenatide, a GLP-1R Agonist, for Treating Cocaine Use Disorder: A Case Series Study. *J Addict Med* 2023; 17: 481-484.
32. Lengsfeld S, Burkard T, Meienberg A et al. Effect of dulaglutide in promoting abstinence during smoking cessation: a single-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial. *EClinicalMedicine* 2023; 57: 101865.
33. Babic I, Gorak A, Engel M et al. Liraglutide prevents metabolic side-effects and improves recognition and working memory during antipsychotic treatment in rats. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 578-590.
34. Babic I, Sellers D, Else PL et al. Effect of liraglutide on neural and peripheral markers of metabolic function during antipsychotic treatment in rats. *J Psychopharmacol* 2021; 35: 284-302.
35. Lykkegaard K, Larsen PJ, Vrang N, Bock C, Bock T, Knudsen LB. The once-daily human GLP-1 analog, liraglutide, reduces olanzapine-induced weight gain and glucose intolerance. *Schizophr Res* 2008; 103: 94-103.
36. Khaity A, Mostafa Al-Dardery N, Albakri K et al. Glucagon-like peptide-1 receptor-agonists treatment for cardio-metabolic parameters in schizophrenia patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1153648.
37. Siskind DJ, Russell AW, Gamble C et al. Treatment of clozapine-associated obesity and diabetes with exenatide in adults with schizophrenia: A randomized controlled trial (CODEX). *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1050-1055.
38. Ishøy PL, Fagerlund B, Broberg BV et al. No cognitive-enhancing effect of GLP-1 receptor agonism in antipsychotic-treated, obese patients with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136: 52-62.
39. Ishøy PL, Knop FK, Broberg BV et al. Effect of GLP-1 receptor agonist treatment on body weight in obese antipsychotic-treated patients with schizophrenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19: 162-171.
40. Dixit TS, Sharma AN, Lucot JB, Elased KM. Antipsychotic-like effect of GLP-1 agonist liraglutide but not DPP-IV inhibitor sitagliptin in mouse model for psychosis. *Physiol Behav* 2013; 114-115: 38-41.
41. Kutlu MD, Kose S, Akilloglu K. GLP-1 agonist Liraglutide prevents MK-801-induced schizophrenia-like behaviors and BDNF, CREB, p-CREB, Trk-B expressions in the hippocampus and prefrontal cortex in Balb/c mice. *Behav Brain Res* 2023; 445: 114386.
42. Anderberg RH, Richard JE, Hansson C, Nissbrandt H, Bergquist F, Skibicka KP. GLP-1 is both anxiogenic and antidepressant; divergent effects of acute and chronic GLP-1 on emotionality. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 65: 54-66.
43. Darwish AB, El Sayed NS, Salama AAA, Saad MA. Dulaglutide impedes depressive-like behavior persuaded by chronic social defeat stress model in male C57BL/6 mice: Implications on GLP-1R and cAMP/PKA signaling pathway in the hippocampus. *Life Sci* 2023; 320: 121546.
44. de Souza AG, Chaves Filho AJM, Souza Oliveira JV et al. Prevention of pentylenetetrazole-induced kindling and behavioral comorbidities in mice by levetiracetam combined with the GLP-1 agonist liraglutide: Involvement of brain antioxidant and BDNF upregulating properties. *Biomed Pharmacother* 2019; 109: 429-439.
45. Ren G, Xue P, Wu B, Yang F, Wu X. Intranasal treatment of lixisenatide attenuated emotional and olfactory symptoms via CREB-mediated adult neurogenesis in mouse depression model. *Aging (Albany NY)* 2021; 13: 3898-3908.
46. Seo MK, Jeong S, Seog DH et al. Effects of liraglutide on depressive behavior in a mouse depression model and cognition in the probe trial of Morris water maze test. *J Affect Disord* 2023; 324: 8-15.
47. Turan I, Sayan Ozacmak H, Ozacmak VH, Ergenc M, Bayraktaroglu T. The effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (exenatide) on memory impairment, and anxiety- and depression-like behavior induced by REM sleep deprivation. *Brain Res Bull* 2021; 174: 194-202.
48. Sedky AA, Magdy Y. Reduction in TNF alpha and oxidative stress by liraglutide: Impact on ketamine-induced cognitive dysfunction and hyperlocomotion in rats. *Life Sci* 2021; 278: 119523.
49. Chen X, Zhao P, Wang W, Guo L, Pan Q. The antidepressant effects of GLP-1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2024; 32: 117-127.
50. Pozzi M, Mazhar F, Peeters GGAM et al. A systematic review of the antidepressant effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) functional agonists: Further link between metabolism and psychopathology: Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders". Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summarize relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders. *Journal of Affective Disorders* 2019; 257: 774-778.
51. Gamble JM, Chibrikov E, Midodzi WK, Twells LK, Majumdar SR. Examining the risk of depression or self-harm associated with incretin-based therapies used to manage hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes: a cohort study using the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open* 2018; 8: e023830.
52. Mansur RB, Zugman A, Ahmed J et al. Treatment with a GLP-1R agonist over four weeks promotes weight loss-moderated changes in frontal-striatal brain structures in individuals with mood disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1153-1162.
53. European Medicines Agency. EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists> (2023).
54. Tang H, Lu Y, Donahoo WT et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Risk for Suicidal Ideation and Behaviors in U.S. Older Adults With Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2024; 177: 1004-1015.
55. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med* 2024; 30: 168-176.
56. Ruggiero R, Mascolo A, Spezzaferri A et al. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists and Suicidal Ideation: Analysis of Real-World Data Collected in the European Pharmacovigilance Database. *Pharmaceuticals (Basel)* 2024; 17.
57. Allison KC, Chao AM, Bruzas MB et al. A pilot randomized controlled trial of liraglutide 3.0 mg for binge eating disorder. *Obes Sci Pract* 2023; 9: 127-136.
58. Da Porto A, Casarsa V, Colussi G, Catena C, Cavarape A, Sechi L. Dulaglutide reduces binge episodes in type 2 diabetic patients with binge eating disorder: A pilot study. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14: 289-292.
59. Richards J, Bang N, Ratliff EL et al. Successful treatment of binge eating disorder with the GLP-1 agonist semaglutide: A retrospective cohort study. *Obes Pillars* 2023; 7: 100080.
60. Chao AM, Wadden TA, Walsh OA et al. Effects of Liraglutide and Behavioral Weight Loss on Food Cravings, Eating Behaviors, and Eating Disorder Psychopathology. *Obesity (Silver Spring)* 2019; 27: 2005-2010.
61. Jensterle M, Kocjan T, Kravos NA, Pfeifer M, Janez A. Short-term intervention with liraglutide improved eating behavior in obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Res* 2015; 40: 133-8.
62. Nicolau J, Pujol A, Tofé S, Bonet A, Gil A. Short term effects of semaglutide on emotional eating and other abnormal eating patterns among subjects living with obesity. *Physiol Behav* 2022; 257: 113967.
63. Silverii GA, Marinelli C, Mannucci E, Rotella F. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and mental health: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2024; 26: 2505-2508.
64. Fick, M. Exclusive: UK probes Novo's Ozempic, weight-loss drug Saxenda over suicidal, self-harming thoughts. Reuters <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/uk-probing-novos-ozempic-weight-loss-drug-saxenda-over-suicidal-self-harming-2023-07-26/> (2023).
65. Sam AH, Salem V, Ghatei MA. Rimonabant: From RIO to Ban. *J Obes* 2011; 2011: 432607.
66. Martins LB, Monteze NM, Calarge C, Ferreira AVM, Teixeira AL. Pathways linking obesity to neuropsychiatric disorders. *Nutrition* 2019; 66: 16-21.
67. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 April 2024. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-april-2024> (2024).
68. Lenharo M. Anti-obesity drug also protects against heart disease - what happens next? *Nature* 2023; 620: 480.
69. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851.
70. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* 2015; 14: 119-36.

Abordagens terapêuticas emergentes para a síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques – Uma revisão sistemática dos ensaios clínicos atuais



Häge A, Krämer R, Dunlap M, Mechler K, Müller-Vahl KR, Nagy P. Emerging therapeutic approaches for Tourette syndrome and other tic disorders – a systematic review of current clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2024 Dec 23.

A síndrome de Tourette (ST) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por múltiplos tiques motores e pelo menos um vocal, com início antes dos 18 anos de idade e duração mínima de um ano.¹ Essa síndrome afeta cerca de 0,5% da população global, sendo mais comum em crianças e adolescentes, e tende a melhorar após a pré-adolescência.² A Classificação Internacional de Doenças em sua 11ª edição (CID-11) passou a classificar a ST como um transtorno neurológico, embora ela frequentemente esteja associada a comorbidades psiquiátricas como transtorno de déficit de atenção com hiperatividade, transtorno obsessivo-compulsivo, ansiedade e depressão.³⁻⁵

O tratamento dos tiques é indicado apenas quando eles causam sofrimento ou prejuízo significativo, considerando fatores como gravidade, impacto psicossocial e ausência de estratégias de enfrentamento.^{6,7} As abordagens como intervenções comportamentais abrangentes para tiques (ICAT) e prevenção de exposição e resposta (PER) são recomendadas como primeira linha, mas sua disponibilidade limitada leva ao uso frequente de medicações, muitas vezes prescritas de maneira *off-label*.^{6,7} Nesse sentido, uma revisão sistemática recentemente publicada resumiu e discutiu novas intervenções farmacológicas para ST, que estão sob investigação.⁸

Atualmente, o haloperidol, a pimozida e o aripiprazol são os fármacos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de ST.^{9,10} No entanto, pacientes tratados com esses fármacos podem apresentar efeitos adversos relevantes, como ganho de peso, alterações metabólicas, distúrbios do movimento e mudanças no eletrocardiograma.^{11,12} A pesquisa na área ainda é escassa e, considerando que os mecanismos envolvidos nos transtornos de tiques são pouco compreendidos, a ação dos psicofármacos tende a ser limitada, resultando em respostas parciais e abordagens terapêuticas baseadas mais em tentativa e erro do que em fundamentos neurobiológicos consolidados.⁸

Acredita-se que os tiques na ST envolvam disfunções dopaminérgicas nos circuitos córtico-estriais, que regulam controle motor, impulsividade e aprendizado.^{13,14} Os três medicamentos aprovados pelo FDA para tratar tiques atuam no receptor dopaminérgico D2, portanto, o ecopipam – um antagonista seletivo do receptor D1 – busca um novo caminho mecanístico e está em investigação, já alcançando estudos de fase 3 após resultados positivos nas fases anteriores.¹⁵⁻¹⁷

A inibição da fosfodiesterase 10A (PDE10A) tem surgido como uma estratégia promissora no tratamento de distúrbios dos gânglios da base, como a ST.¹⁸ Essa enzima, altamente expressa nos neurônios espinhosos médios estriados (NEM), os neurônios de entrada dos gânglios da base, regula os níveis de segundos mensageiros intracelulares como adenosina monofosfato cíclico (AMPC) e guanosina monofosfato cíclico (GMPc).^{19,20} Portanto, a inibição da PDE10A parece ativar preferencialmente a via indireta do estriado, promovendo efeitos comportamentais semelhantes aos observados com antagonistas dopaminérgicos D2.²¹ Os inibidores de PDE10A têm sido explorados como potenciais tratamentos para diversas condições como esquizofrenia e doença de Huntington.²²⁻²⁴ Para a ST, o gemlapodect, um inibidor da PDE10A, está em fase 2b de testes clínicos após resultados promissores de segurança e eficácia na fase 2a.¹⁸

Diferentes estratégias terapêuticas com derivados da cannabis também estão sendo investigadas como tratamento para a ST.²⁵ Quatro ensaios clínicos controlados já avaliaram o impacto de diferentes canabinoides em adultos com ST, com estudos iniciais de pequeno porte demonstrando que o tetraidrocanabinol (THC), isolado ou em combinação com o canabidiol (CBD), pode reduzir tiques e impulsos premonitórios sem prejudicar o desempenho neuropsicológico.²⁶⁻²⁹ No entanto, estudos mais robustos, como o ensaio clínico randomizado (ECR) com nabiximols, um extrato vegetal de *Cannabis sativa* L. que contém THC e CBD na proporção de 1:1, e o ECR com o modulador endocanabinoide Lu AG06466, não confirmaram eficácia significativa, embora algumas melhorias em sintomas secundários tenham sido observadas.³⁰⁻³³ Apesar de relatos individuais de benefícios, ainda há preocupação com possíveis efeitos negativos desses compostos no cérebro em desenvolvimento, devido à limitada compreensão de seus impactos nessa faixa etária.^{25,34}



Além dos tratamentos medicamentosos, abordagens psicoterapêuticas têm papel fundamental no manejo dos transtornos de tiques, com destaque para o Treinamento de Reversão de Hábitos (TRH), sua versão ampliada ICAT e a PER, que mostraram eficácia em reduzir os sintomas.⁹ Essas intervenções são recomendadas como primeira linha por diversas diretrizes, e estudos recentes continuam explorando sua efetividade e o impacto de abordagens integradas, como a combinação de TRH com *mindfulness*.^{7,9,35} Apesar das limitações de acesso à psicoterapia, especialmente em áreas remotas, ferramentas digitais como telemedicina e aplicativos têm se mostrado alternativas promissoras, com estudos iniciais indicando eficácia comparável à do atendimento presencial em pacientes com ST.³⁶⁻³⁸

Além das abordagens farmacológicas e psicoterapêuticas, também estão em investigação técnicas de neuromodulação no tratamento da ST, como estimulação magnética transcraniana guiada por imagem, estimulação de explosão teta e estimulação cerebral profunda.⁸ A estimulação cerebral profunda (ECP) tem mostrado potencial no tratamento de tiques graves e refratários, mas seu uso é limitado por evidências ainda incipientes, riscos associados e baixa disponibilidade.³⁹⁻⁴¹ Técnicas neuromodulatórias não invasivas, como estimulação transcraniana por corrente contínua e estimulação do nervo vago, demonstram resultados promissores em estudos preliminares, mas ainda carecem de pesquisas aprofundadas.⁴²⁻⁴⁴

Em conclusão, a compreensão e o tratamento da ST vêm avançando significativamente, com investigações promissoras em frentes farmacológicas, psicoterapêuticas e neuromodulatórias. No entanto, ainda há importantes lacunas a serem preenchidas, especialmente no que se refere à eficácia dos tratamentos, aos mecanismos envolvidos e ao acesso a intervenções especializadas, destacando a necessidade de pesquisas contínuas e de estratégias que ampliem a disponibilidade de cuidados baseados em evidências.



Referências

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed, American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
2. F. Jafari, P. Abbasi, M. Rahmati, T. Hodhodi, M. Kazemini, Systematic Review and Meta-Analysis of Tourette Syndrome Prevalence; 1986 to 2022, *Pediatr Neurol* 137 (2022) 6-16.
3. World Health Organization. ICD-11 International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics. Geneva, Switzerland: World Health Organization; (2018).
4. A. Kumar, W. Trescher, D. Byler, Tourette Syndrome and Comorbid Neuropsychiatric Conditions, *Curr Dev Disord Rep* 3(4) (2016) 217-221.
5. K.K. Set, J.N. Warner, Tourette syndrome in children: An update, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 51(7) (2021) 101032.
6. K.R. Müller-Vahl, N. Szejko, C. Verdellen, V. Roessner, P.J. Hoekstra, A. Hartmann, D.C. Cath, European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 31(3) (2022) 377-382.
7. P. Andrén, E. Jakubovski, T.L. Murphy, K. Woitecki, Z. Tarnok, S. Zimmerman-Brenner, J. van de Griendt, N.M. Debes, P. Viefhaus, S. Robinson, V. Roessner, C. Ganos, N. Szejko, K.R. Müller-Vahl, D. Cath, A. Hartmann, C. Verdellen, European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part II: psychological interventions, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 31(3) (2022) 403-423.
8. A. Häge, R. Krämer, M. Dunlap, K. Mechler, K.R. Müller-Vahl, P. Nagy, Emerging therapeutic approaches for Tourette syndrome and other tic disorders - a systematic review of current clinical trials, *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2024).
9. J. Frey, I.A. Malaty, Tourette Syndrome Treatment Updates: a Review and Discussion of the Current and Upcoming Literature, *Curr Neurol Neurosci Rep* 22(2) (2022) 123-142.
10. M.F. Seideman, T.A. Seideman, A Review of the Current Treatment of Tourette Syndrome, *J Pediatr Pharmacol Ther* 25(5) (2020) 401-412.
11. M. Pozzi, S. Pisano, G. Marano, C. Carnovale, C. Bravaccio, C. Rafaniello, A. Capuano, F. Rossi, R. Rizzo, R. Bernardini, M. Nobile, M. Molteni, E. Clementi, E. Biganzoli, S. Radice, Weight-Change Trajectories of Pediatric Outpatients Treated with Risperidone or Aripiprazole in a Naturalistic Setting, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 29(2) (2019) 133-140.

12. R.S. Degrauw, J.Z. Li, D.L. Gilbert, Body mass index changes and chronic neuroleptic drug treatment for Tourette syndrome, *Pediatr Neurol* 41(3) (2009) 183–6.
13. T.V. Maia, V.A. Conceição, Dopaminergic Disturbances in Tourette Syndrome: An Integrative Account, *Biol Psychiatry* 84(5) (2018) 332–344.
14. M. Matamalas, A.E. McGovern, J.D. Mi, S.B. Mazzone, B.W. Balleine, J. Bertran-Gonzalez, Local D2- to D1-neuron transmodulation updates goal-directed learning in the striatum, *Science* 367(6477) (2020) 549–555.
15. D.L. Gilbert, C.L. Budman, H.S. Singer, R. Kurlan, R.E. Chipkin, A D1 receptor antagonist, ecopipam, for treatment of tics in Tourette syndrome, *Clin Neuropharmacol* 37(1) (2014) 26–30.
16. D.L. Gilbert, T.K. Murphy, J. Jankovic, C.L. Budman, K.J. Black, R.M. Kurlan, K.A. Coffman, J.T. McCracken, J. Juncos, J.E. Grant, R.E. Chipkin, Ecopipam, a D1 receptor antagonist, for treatment of tourette syndrome in children: A randomized, placebo-controlled crossover study, *Mov Disord* 33(8) (2018) 1272–1280.
17. D.L. Gilbert, J.S. Dubow, T.M. Cunniff, S.P. Wanaski, S.D. Atkinson, A.R. Mahabeshwarkar, Ecopipam for Tourette Syndrome: A Randomized Trial, *Pediatrics* 151(2) (2023).
18. R.D. Marshall, F.S. Menniti, M.A. Tepper, A Novel PDE10A Inhibitor for Tourette Syndrome and Other Movement Disorders, *Cells* 13(14) (2024).
19. M. Conti, J. Beavo, Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling, *Annu Rev Biochem* 76 (2007) 481–511.
20. T.M. Coskran, D. Morton, F.S. Menniti, W.O. Adamowicz, R.J. Kleiman, A.M. Ryan, C.A. Strick, C.J. Schmidt, D.T. Stephenson, Immunohistochemical localization of phosphodiesterase 10A in multiple mammalian species, *J Histochem Cytochem* 54(11) (2006) 1205–13.
21. C.J. Schmidt, D.S. Chapin, J. Cianfrogna, M.L. Corman, M. Hajos, J.F. Harms, W.E. Hoffman, L.A. Lebel, S.A. McCarthy, F.R. Nelson, Preclinical characterization of selective phosphodiesterase 10A inhibitors: a new therapeutic approach to the treatment of schizophrenia, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 325(2) (2008) 681–690.
22. N. DeMartinis Iii, R.N. Lopez, E.H. Pickering, C.J. Schmidt, L. Gertsik, D.P. Walling, A. Ogden, A proof-of-concept study evaluating the phosphodiesterase 10A inhibitor PF-02545920 in the adjunctive treatment of suboptimally controlled symptoms of schizophrenia, *Journal of Clinical Psychopharmacology* 39(4) (2019) 318–328.
23. M. Delnomdedieu, Y. Tan, A. Ogden, Z. Berger, R. Reilmann, J06 A randomized, double-blind, placebo-controlled phase ii efficacy and safety study of the PDE10A inhibitor PF-02545920 in huntington disease (amarylris), *BMJ Publishing Group Ltd*, 2018.
24. T.A. Macek, M. McCue, X. Dong, E. Hanson, P. Goldsmith, J. Affinito, A.R. Mahabeshwarkar, A phase 2, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of TAK-063 in subjects with an acute exacerbation of schizophrenia, *Schizophr Res* 204 (2019) 289–294.
25. K.R. Müller-Vahl, Cannabinoids in the Treatment of Selected Mental Illnesses: Practical Approach and Overview of the Literature, *Pharmacopsychiatry* 57(3) (2024) 104–114.
26. K.R. Müller-Vahl, U. Schneider, A. Koblenz, M. Jöbges, H. Kolbe, T. Daldrup, H.M. Emrich, Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial, *Pharmacopsychiatry* 35(2) (2002) 57–61.
27. K.R. Müller-Vahl, U. Schneider, H. Prevedel, K. Theloe, H. Kolbe, T. Daldrup, H.M. Emrich, Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial, *J Clin Psychiatry* 64(4) (2003) 459–65.
28. K.R. Müller-Vahl, A. Koblenz, M. Jöbges, H. Kolbe, H.M. Emrich, U. Schneider, Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance, *Pharmacopsychiatry* 34(1) (2001) 19–24.
29. K.R. Müller-Vahl, H. Prevedel, K. Theloe, H. Kolbe, H.M. Emrich, U. Schneider, Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance, *Neuropsychopharmacology* 28(2) (2003) 384–8.
30. E. Jakubowski, A. Pisarenko, C. Fremer, M. Haas, M. May, C. Schumacher, C. Schindler, S. Häckl, L. Aguirre Davila, A. Koch, A. Brunnauer, C.L. Cimpianu, B. Lutz, L. Bindila, K. Müller-Vahl, The CANNA-TICS Study Protocol: A Randomized Multi-Center Double-Blind Placebo Controlled Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Nabiximols in the Treatment of Adults With Chronic Tic Disorders, *Front Psychiatry* 11 (2020) 575826.
31. K.R. Müller-Vahl, A. Pisarenko, N. Szejko, M. Haas, C. Fremer, E. Jakubowski, R. Musil, A. Münchau, I. Neuner, D. Huys, L.T. van Elst, C. Schröder, R. Ringlsetter, A. Koch, E.B. Jenz, A. Großhennig, CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders - Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, phase IIIb superiority study, *Psychiatry Res* 323 (2023) 115135.
32. K.R. Müller-Vahl, C. Fremer, C. Beals, J. Ivkovic, H. Loft, C. Schindler, Endocannabinoid Modulation Using Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A Phase I Randomized, Placebo-Controlled Study, *Pharmacopsychiatry* 55(3) (2022) 148–156.
33. K.R. Müller-Vahl, C. Fremer, C. Beals, J. Ivkovic, H. Loft, C. Schindler, Monoacylglycerol Lipase Inhibition in Tourette Syndrome: A 12-Week, Randomized, Controlled Study, *Mov Disord* 36(10) (2021) 2413–2418.
34. G. Blest-Hopley, M. Colizzi, V. Giampietro, S. Bhattacharyya, Is the Adolescent Brain at Greater Vulnerability to the Effects of Cannabis? A Narrative Review of the Evidence, *Front Psychiatry* 11 (2020) 859.
35. T. Pringsheim, M.S. Okun, K. Müller-Vahl, D. Martino, J. Jankovic, A.E. Cavanna, D.W. Woods, M. Robinson, E. Jarvie, V. Roessner, M. Oskoui, Y. Holler-Managan, J. Piacentini, Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders, *Neurology* 92(19) (2019) 896–906.
36. H.S. Singer, S. McDermott, L. Ferenc, M. Specht, E.M. Mahone, Efficacy of Parent-Delivered, Home-Based Therapy for Tics, *Pediatr Neurol* 106 (2020) 17–23.
37. P. Andrén, K. Aspvall, L. Fernández de la Cruz, P. Wiktor, S. Romano, E. Andersson, T. Murphy, K. Isomura, E. Serlachius, D. Mataix-Cols, Therapist-guided and parent-guided internet-delivered behaviour therapy for paediatric Tourette's disorder: a pilot randomised controlled trial with long-term follow-up, *BMJ Open* 9(2) (2019) e024685.
38. C.A. Conelea, B.C.M. Wellen, Tic Treatment Goes Tech: A Review of TicHelper.com, *Cogn Behav Pract* 24(3) (2017) 374–381.
39. W. Xu, C. Zhang, W. Deeb, B. Patel, Y. Wu, V. Voon, M.S. Okun, B. Sun, Deep brain stimulation for Tourette's syndrome, *Transl Neurodegener* 9 (2020) 4.
40. X. Lin, F. Lin, H. Chen, Y. Weng, J. Wen, Q. Ye, C. Chen, G. Cai, Comparison of efficacy of deep brain stimulation, repeat transcranial magnetic stimulation, and behavioral therapy in Tourette syndrome: A systematic review and Bayesian Network Meta-Analysis, *Heliyon* 8(10) (2022) e10952.
41. Z.Q. Cui, J. Wang, Z.Q. Mao, L.S. Pan, C. Jiang, Q.Y. Gao, Z.P. Ling, B.N. Xu, X.G. Yu, J.N. Zhang, T. Chen, Long-term efficacy, prognostic factors, and safety of deep brain stimulation in patients with refractory Tourette syndrome: A single center, single target, retrospective study, *J Psychiatr Res* 151 (2022) 523–530.
42. A.M. Iverson, A.L. Arbuckle, D.Y. Song, E.C. Bihun, K.J. Black, Median Nerve Stimulation for Treatment of Tics: A 4-Week Open Trial with Ecological Momentary Assessment, *J Clin Med* 12(7) (2023).
43. K. Dyke, G. Jackson, S. Jackson, Non-invasive brain stimulation as therapy: systematic review and recommendations with a focus on the treatment of Tourette syndrome, *Exp Brain Res* 240(2) (2022) 341–363.
44. A.M. Bejenaru, N.K. Malhi, Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Child Psychiatry, *Innov Clin Neurosci* 19(4–6) (2022) 11–22.

— Artigos — satélites





O papel da atomoxetina no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

Texto baseado na palestra promovida pela APSEN e ministrada pela Dra. Fabricia Signorelli (CRM-SP 113.405, RQE 75.230 – Psiquiatria) durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024.

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é classificado como um transtorno do neurodesenvolvimento, caracterizado por um padrão de dificuldade na regulação da atenção, da atividade motora e dos impulsos, resultando em sintomas de hiperatividade, impulsividade e desatenção.¹ O TDAH afeta aproximadamente 5,9% dos jovens e 2,5% dos adultos em todo o mundo e é um transtorno altamente heterogêneo, apresentando variabilidade nos prejuízos funcionais e sendo influenciado por fatores genéticos e ambientais.^{1,2} Do ponto de vista fisiopatológico, o TDAH está associado a alterações estruturais e funcionais no cérebro, com níveis reduzidos de dopamina e noradrenalina, especialmente no córtex pré-frontal, sendo observados em indivíduos com esse transtorno.³

O tratamento do TDAH, que abrange tanto medicamentos estimulantes quanto não estimulantes, é indicado para crianças e adultos diagnosticados com a condição, em conjunto com abordagens não farmacológicas.⁴ A atomoxetina foi a primeira medicação não estimulante aprovada pela *Food and Drug*

Administration (FDA) para o tratamento do TDAH em crianças a partir dos 6 anos de idade.⁵ No Brasil, a atomoxetina foi recentemente aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2023, tornando-se a primeira opção não estimulante disponível no país para o tratamento dessa condição.⁶

Farmacologicamente, a atomoxetina atinge sua concentração máxima em uma a duas horas após a administração por via oral, podendo ser ingerida com ou sem alimentos, sem impactar significativamente seus níveis de absorção.⁷ Sua metabolização ocorre principalmente via enzima CYP2D6, com variabilidade na meia-vida dependendo do perfil de metabolização do indivíduo, variando de 5 horas em metabolizadores extensos a 21 horas em metabolizadores lentos.⁷⁻⁹ Essa característica exige atenção especial quando a atomoxetina é combinada com outros medicamentos que inibem a CYP2D6, como paroxetina, fluoxetina e bupropiona, que podem alterar o metabolismo da atomoxetina, potencializando efeitos adversos ou alterando a eficácia do tratamento.⁹

De maneira farmacodinâmica, a atomoxetina é um inibidor da recaptação de noradrenalina que, apesar de ter baixa afinidade por transportadores serotoninérgicos ou dopaminérgicos, consegue aumentar os níveis de dopamina no córtex pré-frontal.^{10,11} Isso ocorre porque o córtex pré-frontal é rico em transportadores noradrenérgicos, que também realizam a recaptação da dopamina. Ao inibir esses transportadores, a atomoxetina eleva os níveis de ambas as catecolaminas nessa região, mas não atua nas áreas com alta concentração de transportadores dopaminérgicos, como o estriado e o núcleo *accumbens*, evitando, assim, a modulação dopaminérgica em regiões relacionadas à recompensa e ao controle motor.¹⁰

Estudos demonstram que a eficácia da atomoxetina permanece consistente, independentemente de ser administrada uma ou duas vezes ao dia, com uma cobertura de efeito que se estende por 24 horas, permitindo flexibilidade posológica e melhor tolerância em pacientes que apresentam reações adversas durante a fase inicial do tratamento.¹² Um aspecto crucial a ser destacado sobre a atomoxetina é o seu tempo de ação, especialmente para pacientes com histórico de uso de estimulantes. Embora relatos indiquem redução de sintomas já na primeira semana de uso, a eficácia significativa da atomoxetina se torna evidente a partir da quarta semana de tratamento, conforme demonstrado em estudos comparativos com placebo.¹³ Nesse período inicial, a diferença estatisticamente significativa em relação ao

placebo começa a surgir e se intensifica até a décima semana, evidenciando melhoria contínua e sustentada ao longo de seis meses.¹⁴ Portanto, é fundamental que os clínicos expliquem a seus pacientes essa dinâmica de ação, para que possam gerenciar suas expectativas e compreender a natureza gradual da resposta ao tratamento.

Os efeitos colaterais que podem ser observados com o uso da atomoxetina envolvem náusea, vômito, fadiga, diminuição do apetite e sonolência em crianças e adolescentes, enquanto em adultos são comuns constipação, boca seca e tontura.⁷ Estudos indicam que a atomoxetina não afeta o intervalo QT e provoca apenas aumento modesto no tônus cardiovascular, sendo mais segura do que psicoestimulantes em relação ao risco cardiovascular em longo prazo.^{15,16}

No primeiro ano de uso, a atomoxetina está associada a ganho de peso reduzido e desaceleração no crescimento, mas esses efeitos parecem se normalizar após 36 meses, sugerindo que o tratamento contínuo por até cinco anos tem pouco impacto no crescimento juvenil e na estatura final.¹⁷ Alguns avisos de bula destacaram relatos raros de lesões hepáticas e de piora em comportamentos suicidas, especialmente em pacientes com comorbidades psiquiátricas, o que exige monitoramento clínico cuidadoso.⁷ Contudo, esses eventos não se mostraram frequentes e a atomoxetina continua a ser considerada segura para uso prolongado.⁷

De maneira farmacodinâmica, a atomoxetina é um inibidor da recaptação de noradrenalina que, apesar de ter baixa afinidade por transportadores serotoninérgicos ou dopaminérgicos, consegue aumentar os níveis de dopamina no córtex pré-frontal.^{10,11}



O tratamento do TDAH deve ser personalizado, levando em consideração as necessidades individuais do paciente, o apoio familiar e a resistência de algumas famílias em utilizar medicamentos controlados.¹⁸ Os *guidelines* europeus recomendam a atomoxetina para pacientes que não toleraram ou não responderam aos psicoestimulantes, aqueles que necessitam de cobertura contínua ao longo de 24 horas e pacientes com risco elevado de abuso de substâncias, uma vez que a atomoxetina não aumenta a liberação de dopamina em áreas relacionadas à recompensa, tornando-a uma opção mais segura para essa população.^{19,20} Assim, a escolha do tratamento deve ser sempre pautada nas evidências clínicas e nas particularidades de cada paciente, promovendo uma abordagem individualizada e eficaz.

A comorbidade entre o TDAH e o transtorno oppositor desafiador (TOD) é frequentemente observada em crianças e adolescentes e a atomoxetina tem se mostrado eficaz no tratamento dessa condição.²¹ Um estudo demonstrou que a atomoxetina não só melhorou os sintomas do TDAH, mas também proporcionou benefícios significativos para os sintomas do TOD.²¹ Adicionalmente, a atomoxetina se destacou em sua capacidade de não agravar a ansiedade, um desafio comum na prática clínica ao se introduzir psicoestimulantes, e, em muitos casos, pode até contribuir para a redução dos sintomas de ansiedade.²² Contudo, estudos mostram que a atomoxetina melhora os sintomas de TDAH em populações diversas, incluindo crianças e adultos, e pacientes com comorbidades como autismo, transtornos de uso de substâncias, entre outros.²³⁻²⁵

Em conclusão, a atomoxetina emerge como uma opção eficaz e segura no tratamento do TDAH. Sua capacidade de melhorar os sintomas do transtorno sem exacerbar a ansiedade ou provocar o aumento da dopamina em regiões relacionadas à recompensa a torna particularmente valiosa para pacientes em risco de abuso de substâncias.

Além disso, a flexibilidade posológica e a eficácia sustentada da atomoxetina, observadas em estudos de longo prazo, reforçam sua relevância na abordagem terapêutica personalizada do TDAH.

A troca de medicamentos entre psicoestimulantes e atomoxetina pode ser feita de forma rápida ou lenta, com ambas as abordagens mostrando eficácia na melhoria dos sintomas e na tolerabilidade, sugerindo que a atomoxetina pode ser uma escolha terapêutica segura e eficaz para pacientes que não respondem bem aos estimulantes ou que apresentam risco de abuso de substâncias.²⁶

Assim como ocorre com qualquer psicotrópico, é importante que haja um monitoramento clínico cuidadoso devido a possíveis efeitos colaterais e o ajuste do tratamento conforme as necessidades individuais.



Referências

1. J. Posner, G.V. Polanczyk, E. Sonuga-Barke, Attention-deficit hyperactivity disorder, *Lancet* 395(10222) (2020) 450-62.
2. S.V. Faraone, T. Banaschewski, D. Coghill, Y. Zheng, J. Biederman, M.A. Bellgrove, J.H. Newcorn, M. Gignac, N.M. Al Saud, I. Manor, L.A. Rohde, L. Yang, S. Cortese, D. Almagor, M.A. Stein, T.H. Albatti, H.F. Aljoudi, M.M.J. Alqahtani, P. Asherson, L. Atwoli, S. Bólte, J.K. Buitelaar, C.L. Crunelle, D. Daley, S. Dalsgaard, M. Döpfner, S. Espinet, M. Fitzgerald, B. Franke, M. Gerlach, J. Haavik, C.A. Hartman, C.M. Hartung, S.P. Hinshaw, P.J. Hoekstra, C. Hollis, S.H. Kollins, J.J. Sandra Kooij, J. Kuntsi, H. Larsson, T. Li, J. Liu, E. Merzon, G. Mattingly, P. Mattos, S. McCarthy, A.Y. Mikami, B.S.G. Molina, J.T. Nigg, D. Purper-Ouakil, O.O. Omigbodun, G.V. Polanczyk, Y. Pollak, A.S. Poulton, R.P. Rajkumar, A. Reding, A. Reif, K. Rubia, J. Rucklidge, M. Romanos, J.A. Ramos-Quiroga, A. Schellekens, A. Scheres, R. Schoeman, J.B. Schweitzer, H. Shah, M.V. Solanto, E. Sonuga-Barke, C. Soutullo, H.C. Steinhausen, J.M. Swanson, A. Thapar, G. Tripp, G. van de Glind, W. van den Brink, S. Van der Oord, A. Venter, B. Vitiello, S. Walitza, Y. Wang, The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder, *Neurosci Biobehav Rev* 128 (2021) 789-818.
3. D. Purper-Ouakil, N. Ramoz, A.M. Lepagnol-Bestel, P. Gorwood, M. Simonneau, Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder, *Pediatr Res* 69(5 Pt 2) (2011) 69R-76R.
4. S. Cortese, Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder, *N Engl J Med* 383(11) (2020) 1050-6.
5. D. Fu, D.-D. Wu, H.-L. Guo, Y.-H. Hu, Y. Xia, X. Ji, W.-R. Fang, Y.-M. Li, J. Xu, F. Chen, Q.-Q. Liu, The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review, *Frontiers in Psychiatry* 12 (2022).
6. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Consultas. Medicamentos. Detalhe do Produto: ATENTAH. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/2837725?substancia=24979>. Acesso em: 06 dez. 2024.
7. Bula atomoxetina. Disponível em: <https://www.apsen.com.br/produto/atentah> Acesso em: 19.09.2024.
8. G. Yu, G.F. Li, J.S. Markowitz, Atomoxetine: A Review of Its Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Relative to Drug Disposition, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 26(4) (2016) 314-26.
9. J.M. Sauer, B.J. Ring, J.W. Witcher, Clinical pharmacokinetics of atomoxetine, *Clin Pharmacokinet* 44(6) (2005) 571-90.
10. F.P. Bymaster, J.S. Katner, D.L. Nelson, S.K. Hemrick-Luecke, P.G. Threlkeld, J.H. Heiligenstein, S.M. Morin, D.R. Gehlert, K.W. Perry, Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder, *Neuropsychopharmacology* 27(5) (2002) 699-711.
11. S.M. Stahl, *Psicofarmacologia Clínica – Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*, 5ª ed., Guanabara Koogan 2022.
12. D. Fu, D.D. Wu, H.L. Guo, Y.H. Hu, Y. Xia, X. Ji, W.R. Fang, Y.M. Li, J. Xu, F. Chen, Q.Q. Liu, The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review, *Front Psychiatry* 12 (2021) 780921.
13. D. Michelson, L. Adler, T. Spencer, F.W. Reimherr, S.A. West, A.J. Allen, D. Kelsey, J. Wernicke, A. Dietrich, D. Milton, Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies, *Biol Psychiatry* 53(2) (2003) 112-20.
14. L.A. Adler, T. Spencer, T.E. Brown, J. Holdnack, K. Saylor, K. Schuh, P.T. Trzepacz, D.W. Williams, D. Kelsey, Once-daily atomoxetine for adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a 6-month, double-blind trial, *J Clin Psychopharmacol* 29(1) (2009) 44-50.
15. V.A. Reed, J.K. Buitelaar, E. Anand, K.A. Day, T. Treuer, H.P. Upadhyaya, D.R. Coghill, L.A. Kryzhanovskaya, N.C. Savill, The Safety of Atomoxetine for the Treatment of Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Comprehensive Review of Over a Decade of Research, *CNS Drugs* 30(7) (2016) 603-28.
16. L. Zhang, L. Li, P. Andell, M. Garcia-Argibay, P.D. Quinn, B.M. D'Onofrio, I. Brikell, R. Kuja-Halkola, P. Lichtenstein, K. Johnell, H. Larsson, Z. Chang, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Long-Term Risk of Cardiovascular Diseases, *JAMA Psychiatry* 81(2) (2024) 178-87.
17. T.J. Spencer, C.J. Kratochvil, R.B. Sangal, K.E. Saylor, C.E. Bailey, D.W. Dunn, D.A. Geller, C.D. Casat, R.S. Lipetz, R. Jain, J.H. Newcorn, D.D. Ruff, P.D. Feldman, A.J. Furr, A.J. Allen, Effects of atomoxetine on growth in children with attention-deficit/hyperactivity disorder following up to five years of treatment, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17(5) (2007) 689-700.
18. D. Coghill, T. Banaschewski, S. Cortese, P. Asherson, D. Brandeis, J. Buitelaar, D. Daley, M. Danckaerts, R.W. Dittmann, M. Doepfner, M. Ferrin, C. Hollis, M. Holtmann, S. Paramala, E. Sonuga-Barke, C. Soutullo, H.C. Steinhausen, S. Van der Oord, I.C.K. Wong, A. Zuddas, E. Simonoff, The management of ADHD in children and adolescents: bringing evidence to the clinic: perspective from the European ADHD Guidelines Group (EAGG), *Eur Child Adolesc Psychiatry* 32(8) (2023) 1337-61.
19. K.P. Garnock-Jones, G.M. Keating, Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents, *Paediatr Drugs* 11(3) (2009) 203-26.
20. S.V. Faraone, M.A. Bellgrove, I. Brikell, S. Cortese, C.A. Hartman, C. Hollis, J.H. Newcorn, A. Philipsen, G.V. Polanczyk, K. Rubia, M.H. Sibley, J.K. Buitelaar, Attention-deficit/hyperactivity disorder, *Nat Rev Dis Primers* 10(1) (2024) 11.
21. J.H. Newcorn, T.J. Spencer, J. Biederman, D.R. Milton, D. Michelson, Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder, *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44(3) (2005) 240-8.
22. M.A.S. Khodoruth, S. Ouane, Y.S. Khan, A systematic review of the use of atomoxetine for management of comorbid anxiety disorders in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, *Res Dev Disabil* 128 (2022) 104275.
23. R. Rodrigues, M.C. Lai, A. Beswick, D.A. Gorman, E. Anagnostou, P. Szatmari, K.K. Anderson, S.H. Ameis, Practitioner Review: Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and youth with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis, *J Child Psychol Psychiatry* 62(6) (2021) 680-700.
24. M.O. Ogundele, H.F. Ayyash, Review of the evidence for the management of co-morbid Tic disorders in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, *World J Clin Pediatr* 7(1) (2018) 36-42.
25. R. Cunill, X. Castells, A. González-Pinto, M. Arrojo, M. Bernardo, P.A. Sáiz, G. Flórez, M. Torrens, J. Tirado-Muñoz, F. Fonseca, B. Arranz, M. Garriga, J.M. Goikolea, I. Zorrilla, E. Becoña, A. López, L. San, Clinical practice guideline on pharmacological and psychological management of adult patients with attention deficit and hyperactivity disorder and comorbid substance use, *Adicciones* 34(2) (2022) 168-78.
26. E. Cardo, V. Porsdal, D. Quail, J. Fuentes, C. Steer, A. Montoya, E. Anand, R. Escobar, Fast vs. slow switching from stimulants to atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 23(4) (2013) 252-61.

Atentah

atomoxetina

O TRATAMENTO PARA TDAH
COM COMORBIDADES
E NA MELHORA DA FUNÇÃO
EXECUTIVA.^{1,2}



UMA NOVA DIREÇÃO PARA O
TRATAMENTO DO TDAH NO BRASIL.³

ATENTAH (cloridrato de atomoxetina). APRESENTAÇÕES: Cápsulas de 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg e 80 mg. Caixa com 10 e 30 cápsulas. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS. USO ORAL. INDICAÇÕES: indicado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos, adolescentes ou pediátricos com idade superior a 6 anos. CONTRAINDICAÇÕES: ATENTAH é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à atomoxetina ou outros constituintes do produto. ATENTAH não deve ser tomado com um IMAO ou dentro de 2 semanas após a interrupção de uso de um IMAO. O tratamento com um IMAO não deve ser iniciado dentro de 2 semanas após a interrupção do uso de ATENTAH. Com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais (incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema que progride para delírio e coma). ATENTAH não deve ser usado em pacientes com doenças cardíacas ou vasculares graves. Indivíduos com hipertireoidismo apresentam sintomas como hiperatividade, irritabilidade, alterações de humor, insônia, ansiedade etc. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Gravidez (Categoria C): Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Pensamento Suicida: Atomoxetina aumentou o risco de pensamento suicida em estudos de curto prazo em crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). Todos os pacientes em tratamento com atomoxetina devem ser monitorados adequadamente e observados atentamente quanto a agravamento clínico, tendências suicidas e alterações incomuns no comportamento, especialmente durante os primeiros meses da terapia medicamentosa ou em períodos de mudanças de dose, tanto aumento quanto diminuição. Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita). INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Inibidores da Monoamina Oxidase Com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais (incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema que progride para delírio e coma) quando tomado em combinação com um IMAO. Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome neuroleptica maligna. Essas reações podem ocorrer quando estes medicamentos são administrados concomitantemente ou em horários muito próximos. Medicamentos Anti-hipertensivos e Agentes Pressores. Devido aos possíveis efeitos sobre a pressão arterial, a atomoxetina deve ser usada com cautela com medicamentos anti-hipertensivos e agentes pressores (por exemplo, dopamina, dobutamina) ou outros medicamentos que aumentam a pressão arterial. POSOLOGIA: Dose para crianças e adolescentes com até 70 kg de peso corporal: ATENTAH deve ser iniciado com uma dose diária total de aproximadamente 0,5 mg/kg e aumentada após um mínimo de 3 dias para uma dose diária total alvo de aproximadamente 1,2 mg/kg administrado como uma dose única diária de manhã ou em doses uniformemente divididas de manhã e no final da tarde/início da noite. Nenhum benefício adicional foi demonstrado para doses superiores a 1,2 mg/kg/dia. A dose diária total em crianças e adolescentes não deve exceder 14 mg/kg ou 100 mg, o que for menor. Dose para crianças e adolescentes com peso corporal superior a 70 kg e adultos: ATENTAH deve ser iniciado com uma dose diária total de 40 mg e aumentada após um mínimo de 3 dias para uma dose diária total alvo de aproximadamente 80 mg administrada como uma dose diária única pela manhã ou em doses igualmente divididas pela manhã e ao final da tarde/início da noite. Após 2 a 4 semanas adicionais, a dose pode ser aumentada até um máximo de 100 mg em pacientes que não alcançaram uma resposta ótima. Não há dados que apoiem o aumento da eficácia em doses mais altas. A dose diária total máxima recomendada em crianças e adolescentes com mais de 70 kg e adultos é de 100 mg. Tratamento prolongado/Manutenção O tratamento farmacológico do TDAH pode ser necessário por longos períodos. O benefício de manter pacientes pediátricos (idades de 6 a 15 anos) que possuem TDAH com ATENTAH após atingir uma resposta em uma faixa de dose de 1,2 a 1,8 mg/kg/dia foi demonstrado em um ensaio clínico controlado. Os pacientes que utilizaram atomoxetina na fase de manutenção geralmente continuaram com a mesma dose usada para obter uma resposta na fase aberta. O médico que optar por usar ATENTAH por longos períodos deve reavaliar periodicamente a utilidade a longo prazo do medicamento para o paciente individual. Dose em Populações Específicas: Uso em pacientes com insuficiência hepática. O ajuste de dose é recomendado como segue: Para pacientes com IH moderada (Child-Pugh Classe B), as doses iniciais e alvo devem ser reduzidas para 50% da dose normal (para pacientes sem IH). Para pacientes com IH grave (Child-Pugh Classe C), a dose inicial e as doses-alvo devem ser reduzidas para 25% do normal. Uso com um inibidor forte do CYP2D6 ou em pacientes que são conhecidos como MPs do CYP2D6: Em crianças e adolescentes com até 70 kg de peso corporal administrados com inibidores fortes do CYP2D6, por exemplo, paroxetina, fluoxetina e quindina, ou em pacientes conhecidos por serem CYP2D6 PMs, ATENTAH deve ser iniciado com 0,5 mg/kg/dia e só aumentar para a dose alvo usual de 1,2 mg/kg/dia se os sintomas não melhorarem após 4 semanas e a dose inicial for bem tolerada. Em crianças e adolescentes com peso corporal acima de 70 kg e adultos que estejam utilizando inibidores potentes do CYP2D6, ATENTAH deve ser iniciado com 40 mg/dia e apenas aumentado para a dose alvo usual de 80 mg/dia se os sintomas não melhorarem após 4 semanas e a dose inicial for bem tolerada. Uso em pacientes com insuficiência renal. Indivíduos metabolizadores extensivos (EMs) com doença renal em fase terminal apresentaram exposição sistêmica à atomoxetina mais alta que indivíduos saudáveis (aumento de cerca de 65%), mas não houve diferença quando a exposição foi corrigida para dose em mg/kg. Portanto, ATENTAH (atomoxetina) pode ser administrado em pacientes com TDAH e doença renal em fase terminal ou insuficiência renal em graus menores na posologia recomendada para pacientes com função renal normal. ATENTAH (atomoxetina) pode exacerbar a hipertensão em pacientes com doença renal em fase terminal. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SO PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. Reg. MS nº 101180649 APSEN FARMACEUTICA S/A ATENTAH_V02 VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DE RECEITA

CONTRAINDICAÇÕES: ATENTAH é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à atomoxetina ou outros constituintes do produto. ATENTAH não deve ser tomado com um IMAO ou dentro de 2 semanas após a interrupção de uso de um IMAO. O tratamento com um IMAO não deve ser iniciado dentro de 2 semanas após a interrupção do uso de ATENTAH.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Inibidores da monoamina oxidase com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais, quando tomado em combinação com um IMAO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1) Fu D, Wu DD, Guo HL, et al. The Mechanism, Clinical Efficacy Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review. Front Psychiatry. 2022; 12: 780921. 2) Adler LA, Ciemow DB, Williams DW, Durell TM. Atomoxetine effects on executive function as measured by the BRIEF-a in young adults with ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. PLoS One. 2014; 22(9): e104175. 3) Registro ANVISA nº 1011806490102 - ATENTAH. Fevereiro/2025

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS,
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.
Material científico destinado exclusivamente à Classe Médica

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
0800 0 16 5678
LIGACÃO GRATUITA
Informações sobre o
www.apsen.com.br

facebook.com/AspenFarmaceutica
http://X.com/AspenFarma
youtube.com/AspenFarma

APSEN



Conectando os Pontos: 7 dicas para integrar neurologia e psiquiatria no transtorno do espectro autista em adultos

Texto baseado na palestra “Conectando os Pontos: 7 dicas para integrar neurologia e psiquiatria no transtorno do espectro autista em adultos” ministrada pela Dra. Paula Dieckmann (CRM-SP 139191, RQE 61.970 – Neurologia) durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024.

O transtorno do espectro autista (TEA) é reconhecido pelo *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 5ª edição (DSM-5), como uma condição de neurodesenvolvimento que se caracteriza por déficits na comunicação e interação social, além de padrões repetitivos e estereotipados de comportamento sensório-motor.¹ Os critérios diagnósticos estabelecidos pelo DSM-5 são fundamentais para a compreensão aprofundada do transtorno, sendo essencial que a avaliação inicial inclua uma anamnese estruturada.²

O critério A abrange aspectos como a reciprocidade socioemocional, a comunicação não verbal e a capacidade de desenvolver, manter e compreender relacionamentos.¹ Por exemplo, indivíduos autistas podem ter amizades, mas relatam dificuldades em manter conversas, frequentemente se sentindo perdidos após uma interação inicial. Para a confirmação do

diagnóstico, os critérios B exigem que o indivíduo apresente ao menos dois dos quatro padrões restritos e repetitivos de comportamento, atividades e interesses, como estereotipias, adesão inflexível a rotinas, interesses fixos intensos e reatividade anômala a estímulos sensoriais.¹

O TEA é um transtorno de neurodesenvolvimento que se perpetua ao longo da vida.² Por isso, no atendimento de adultos, é crucial investigar a história de vida do paciente, o que muitas vezes implica consultar familiares.² A prevalência do TEA tem crescido significativamente nos últimos anos.³ Além disso, é notável que o TEA é mais prevalente em meninos do que em meninas, mas essa diferença tem diminuído à medida que se compreende melhor o fenótipo feminino do autismo, o que está contribuindo para a diminuição da disparidade de gênero nos diagnósticos.³

Portanto, a ideia de que a sociedade está enfrentando uma epidemia de autismo pode ser, na verdade, reflexo do aumento na conscientização e da melhoria nos métodos de diagnóstico, não necessariamente um aumento na incidência da condição em si.⁴



Os prejuízos nas habilidades sociais, frequentemente observados em pacientes autistas, não são exclusivos do TEA.⁵ Muitas condições psiquiátricas, como transtornos de ansiedade e depressão, podem apresentar características semelhantes, dificultando o diagnóstico.⁵ Portanto, o TEA está entre as muitas situações clínicas em que a sobreposição entre neurologia e a psiquiatria é significativa.⁶ Nesse sentido, uma colaboração mais estreita entre psiquiatras e neurologistas se faz necessária para proporcionar serviços integrados e adequados aos indivíduos com transtornos do neurodesenvolvimento.⁶ Assim, a seguir serão descritos 7 pontos de atenção para uma melhor colaboração entre a neurologia e psiquiatria no manejo do TEA em adultos:

1. Comorbidades neurológicas, como epilepsia e paralisia cerebral, são comuns no autismo e estão associadas a um fenótipo mais grave, refletindo alterações no desenvolvimento e funcionamento do sistema nervoso.⁷ Por outro lado, estima-se que 70% a 80% dos adultos autistas

apresentem pelo menos uma comorbidade psiquiátrica, com risco elevado de ansiedade, depressão, transtorno bipolar, transtorno obsessivo-compulsivo, esquizofrenia e um risco cinco vezes maior de tentativas de suicídio, especialmente entre aqueles que têm maior entendimento de suas diferenças sociais.^{8,9}

2. A avaliação das habilidades motoras é crítica no contexto do TEA, uma vez que a prevalência de atrasos motores pode variar entre 50% e 88%.¹⁰ Esses déficits podem prejudicar a capacidade de comunicação social, uma vez que as habilidades motoras são intrinsecamente ligadas à interação social.^{10,11} Por exemplo, novas habilidades de caminhada permitem que crianças compartilhem objetos com cuidadores e que possam se mover e explorar o ambiente. Além disso, dificuldades motoras podem dificultar a participação em brincadeiras com colegas, o que é vital para o desenvolvimento de conexões sociais e amizades.¹¹ O apoio multiprofissional, incluindo a fisioterapia, é uma estratégia de intervenção crucial, especialmente considerando que as deficiências motoras tendem a persistir ao longo do desenvolvimento.¹¹

3. Os distúrbios do sono são significativamente mais comuns em crianças com TEA do que na população em geral, com estudos mostrando que problemas de sono são duas vezes mais prevalentes em crianças com TEA (razão de chances: 2,12) e ainda mais em crianças com TEA e atrasos no desenvolvimento (razão de chances: 2,37).¹² A relação entre a desregulação do sono e os comportamentos desregulados é complexa, podendo ser bidirecional, com o sono insuficiente contribuindo para a gravidade dos comportamentos autistas, como déficits sociais, enquanto comportamentos repetitivos e dificuldades de comunicação podem impactar negativamente o sono.¹³⁻¹⁵ Ainda, em adultos com TEA, o sono prejudicado com maior latência para início do sono e mais despertares após o início do sono também tem sido demonstrado.¹⁶

4. A epilepsia é outra comorbidade importante associada ao TEA, com prevalência em torno de 37%.¹⁷ Anormalidades paroxísticas no eletroencefalograma são frequentemente observadas e, em alguns casos, o tratamento dessas anormalidades pode levar a melhorias no desenvolvimento.¹⁷

5. A relação entre autismo e enxaqueca também é digna de nota, com estudos indicando que crianças autistas têm prevalência significativamente maior de enxaquecas do que seus pares não autistas.^{7,18} Alguns dados sugerem que a desregulação sensorial, frequentemente associada ao autismo, pode estar associada à ocorrência de migrânea, uma vez que crianças com TEA que tiveram enxaquecas apresentaram maior hiper-reatividade sensorial do que aquelas sem enxaquecas.¹⁹

6. Ainda há pouco conhecimento sobre a relação entre TEA e parkinsonismo. Embora haja indícios de que indivíduos autistas possam desenvolver sintomas parkinsonianos, é crucial considerar que essa associação pode ser influenciada pelo uso de medicamentos antipsicóticos, que são frequentemente prescritos para tratar sintomas associados ao TEA.²⁰

7. A exploração das interações entre autismo e doenças neurodegenerativas é um campo de pesquisa promissor. Nesse sentido, os estudos que investigam a relação entre TEA e demência também são limitados, mas evidências sugerem que adultos autistas podem estar em maior risco de desenvolver demência precoce.²¹ Essa relação pode ser mais pronunciada em indivíduos que também têm deficiência intelectual.²¹

O manejo adequado do TEA em adultos exige uma abordagem integrada, focando no tratamento das comorbidades e no suporte individualizado.²²⁻²⁴ Atualmente, não existem medicamentos específicos para o tratamento do autismo, e a abordagem terapêutica é focada em minimizar alterações comportamentais ou tratar comorbidades psiquiátricas ou neurológicas, sendo centrada nas necessidades individuais de cada paciente.²⁴ Para o tratamento farmacológico do TEA em crianças e adolescentes, é fundamental informar os responsáveis sobre as opções de tratamento disponíveis, esclarecendo sobre a escolha terapêutica.²⁴ Além disso, intervenções não farmacológicas também devem ser incentivadas, uma vez que muitas vezes proporcionam melhorias significativas na qualidade de vida dos indivíduos autistas.²⁴

Por fim, o diagnóstico e o manejo do TEA representam desafios significativos, mas uma abordagem cuidadosa e estruturada pode levar a melhorias substanciais na qualidade de vida. O reconhecimento da variabilidade fenotípica do TEA, com a compreensão das comorbidades associadas, é crucial para um diagnóstico preciso e um tratamento eficaz.

A integração de profissionais de saúde e o desenvolvimento de intervenções adequadas são fundamentais para oferecer suporte e assistência a indivíduos autistas, permitindo que eles alcancem seu pleno potencial.



Referências

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
2. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* 2018; 392: 508–520.
3. Li YA, Chen ZJ, Li XD et al. Epidemiology of autism spectrum disorders: Global burden of disease 2019 and bibliometric analysis of risk factors. *Front Pediatr* 2022; 10: 972809.
4. Zeidan J, Fombonne E, Scorch J et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res* 2022; 15: 778–790.
5. Kentrou V, Livingston LA, Grove R, Hoekstra RA, Begeer S. Perceived misdiagnosis of psychiatric conditions in autistic adults. *EClinicalMedicine* 2024; 71: 102586.
6. Baird G, Santosh PJ. Interface between neurology and psychiatry in childhood. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 Suppl 1: i17–22.
7. Pan PY, Bölte S, Kaur P, Jamil S, Jonsson U. Neurological disorders in autism: A systematic review and meta-analysis. *Autism* 2021; 25: 812–830.
8. Orm S, Wood J, Corbett B, Fjermestad K. Suicidal Risk Behaviors in Adolescents With Rare Neurodevelopmental Disorders: The Role of Sex, Autistic Traits, and Mental Health Difficulties. *J Pediatr Psychol* 2023; 48: 852–860.
9. Lever AG, Geurts HM. Psychiatric Co-occurring Symptoms and Disorders in Young, Middle-Aged, and Older Adults with Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord* 2016; 46: 1916–1930.
10. Kangarani-Farahani M, Malik MA, Zwicker JG. Motor Impairments in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2024; 54: 1977–1997.
11. Bhat AN. Is Motor Impairment in Autism Spectrum Disorder Distinct From Developmental Coordination Disorder? A Report From the SPARK Study. *Phys Ther* 2020; 100: 633–644.
12. Reynolds AM, Soke GN, Sabourin KR et al. Sleep Problems in 2- to 5-Year-Olds With Autism Spectrum Disorder and Other Developmental Delays. *Pediatrics* 2019; 143.
13. Cohen S, Conduit R, Lockley SW, Rajaratnam SM, Cornish KM. The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD): a review. *J Neurodev Disord* 2014; 6: 44.
14. Gregory AM, Sadeh A. Sleep, emotional and behavioral difficulties in children and adolescents. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 129–36.
15. Missig G, McDougle CJ, Carlezon WA. Sleep as a translationally-relevant endpoint in studies of autism spectrum disorder (ASD). *Neuropsychopharmacology* 2020; 45: 90–103.
16. Morgan B, Nageye F, Masi G, Cortese S. Sleep in adults with Autism Spectrum Disorder: a systematic review and meta-analysis of subjective and objective studies. *Sleep Med* 2020; 65: 113–120.
17. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev* 2010; 32: 791–8.
18. Lee T-Y, Tsai S-J, Chen T-J, Chen M-H. Risk of migraine development among children and adolescents with autism spectrum disorder: A nationwide longitudinal study. *Research in Autism Spectrum Disorders* 2021; 89: 101880.
19. Sullivan JC, Miller LJ, Nielsen DM, Schoen SA. The presence of migraines and its association with sensory hyper-reactivity and anxiety symptomatology in children with autism spectrum disorder. *Autism* 2014; 18: 743–7.
20. Mai AS, Yau CE, Tseng FS, Foo QXJ, Wang DQ, Tan EK. Linking autism spectrum disorders and parkinsonism: clinical and genetic association. *Ann Clin Transl Neurol* 2023; 10: 484–496.
21. Vivanti G, Tao S, Lyall K, Robins DL, Shea LL. The prevalence and incidence of early-onset dementia among adults with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2021; 14: 2189–2199.
22. Towbin KE. Strategies for pharmacologic treatment of high functioning autism and Asperger syndrome. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2003; 12: 23–45.
23. Aman MG, Farmer CA, Hollway J, Arnold LE. Treatment of inattention, overactivity, and impulsiveness in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2008; 17: 713–38, vii.
24. Shenoy MD, Indla V, Reddy H. Comprehensive Management of Autism: Current Evidence. *Indian J Psychol Med* 2017; 39: 727–731.

Hedd®
Aripiprazol

**Mais equilíbrio,
menos impacto.**



Menos efeitos
extrapiramidais¹



Menos efeitos
metabólicos¹



Mínimos efeitos
sedativos²

CONTRAINDICAÇÃO: PACIENTES QUE SÃO HIPERSENSÍVEIS AO ARIPIPAZOL 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 discinéticos 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.

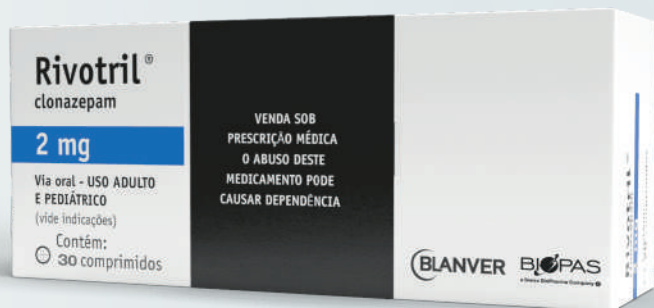
Rivotril® clonazepam¹

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 apnéia do sono. **RIVOTRIL®** é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. **RIVOTRIL®** pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam recebendo terapia apropriada. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** depressores do sistema nervoso central e álcool, medicamentos que agem no sistema nervoso: antidepressivos, medicamentos para dormir, alguns analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, medicamentos para o estômago. Interações fármaco-alimento interações com alimentos não foram estabelecidas, porém o suco de toranja pode aumentar o efeito de Rivotril®. **ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES** durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas. **RIVOTRIL®** é um medicamento classificado como anticonvulsivante e ansiolítico, pertencente à lista B1 da portaria 344/98. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO. 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