



Do bloqueio dopaminérgico à modulação colinérgica: o novo mapa terapêutico da esquizofrenia

CANMAT perinatal 2025: o que o psiquiatra deve saber?

Terapia cognitivo-comportamental para transtornos mentais em adultos: uma série unificada de metanálises

Artigos-satélites:

Do início ao fim do dia: sistemas de liberação prolongada do metilfenidato no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

Novos horizontes no entendimento e manejo do TDAH

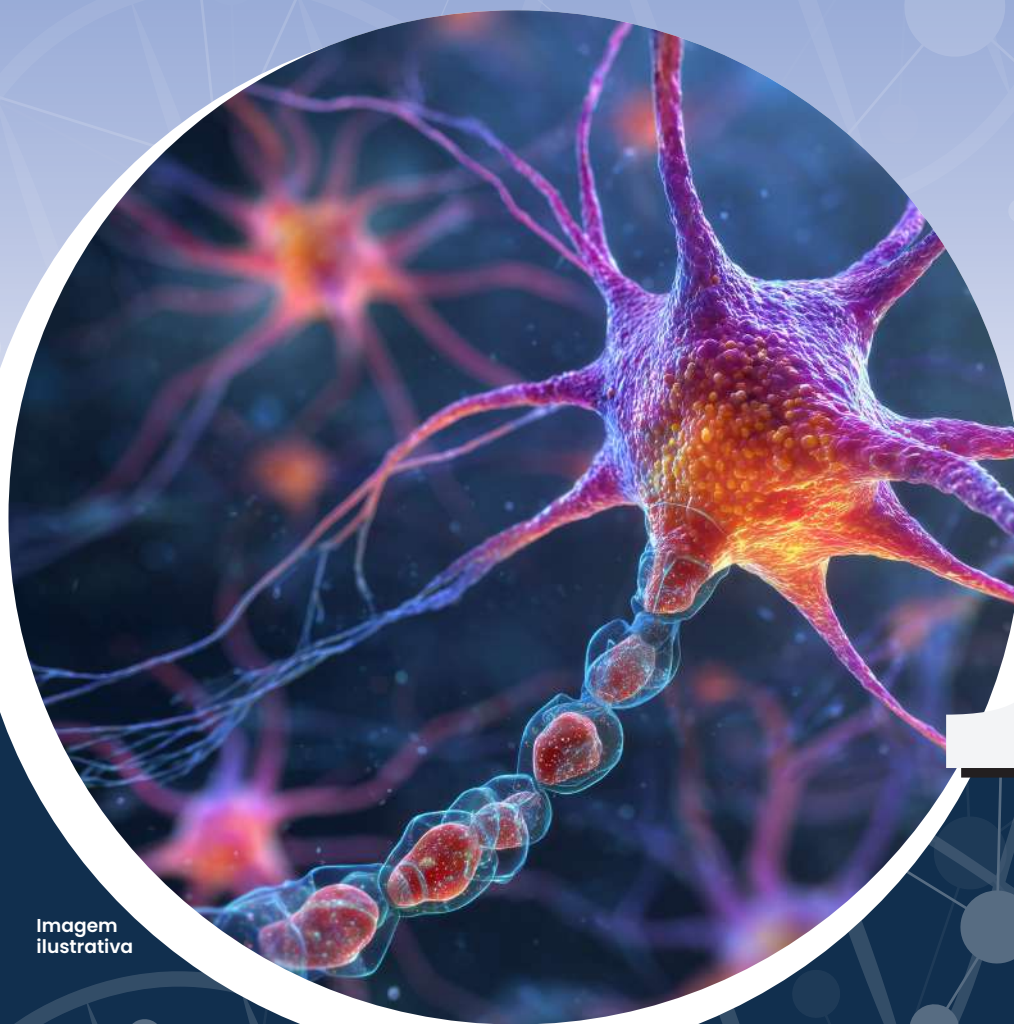


Imagem ilustrativa

14



Aproveite tudo da família BIPP

Material destinado a profissionais de saúde habilitados a prescrever e/ou dispensar medicamentos.



Sumário

Do bloqueio dopaminérgico à modulação colinérgica: o novo mapa terapêutico da esquizofrenia

Pág. 4

CANMAT perinatal 2025: o que o psiquiatra deve saber?

Pág. 9

Terapia cognitivo-comportamental para transtornos mentais em adultos: uma série unificada de metanálises

Pág. 16

Artigos-satélites:

Do início ao fim do dia: sistemas de liberação prolongada do metilfenidato no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade

Pág. 21

Novos horizontes no entendimento e manejo do TDAH

Pág. 26



Não deixe de conferir os cursos gratuitos da BIPPzine!

Nota editorial

É com grande satisfação que apresentamos a 14ª edição da *BIPPzine*, revista dedicada à difusão do conhecimento científico em neurociências e à promoção do pensamento clínico crítico e atualizado. Nesta edição, reunimos três textos que refletem o espírito da nossa missão: aproximar a ciência de ponta da prática clínica contemporânea. O primeiro artigo, “Do bloqueio dopaminérgico à modulação colinérgica: o novo mapa terapêutico da esquizofrenia”, baseia-se na palestra ministrada pelo Prof. Dr. Christoph U. Correll, um dos maiores nomes da psiquiatria mundial que esteve presente durante a 7ª Masterclass de Atualização Terapêutica, realizada em setembro de 2025. O texto explora os avanços recentes na farmacoterapia da esquizofrenia e as novas perspectivas que transcendem o paradigma dopaminérgico tradicional.

O segundo texto, “CANMAT perinatal 2025: o que o psiquiatra deve saber?”, resulta da brilhante conferência do Prof. Dr. Amaury Cantilino, apresentada na mesma Masterclass, e discute as atualizações das diretrizes do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) voltadas ao manejo psiquiátrico no período perinatal, um tema cada vez mais relevante na prática clínica. Encerrando esta edição, apresentamos o artigo “Terapia cognitivo-comportamental para transtornos mentais em adultos: uma série unificada de metanálises”, de Cuijpers, Furukawa *et al.* (*JAMA Psychiatry*, 2025), que sintetiza, de maneira rigorosa e abrangente, a eficácia da Terapia Cognitivo-Comportamental em diferentes transtornos mentais, reforçando a robustez de sua base empírica.

Aproveitamos este espaço para expressar nossa gratidão a todos os participantes da 7ª Masterclass de Atualização Terapêutica, que mais uma vez se mostrou um evento especial e inspirador. Reunimos profissionais profundamente comprometidos com a atualização do saber em neurociências clínicas, que compartilharam três dias de intenso aprendizado, troca e reflexão ao lado de professores renomados, nacional e internacionalmente. Que esta edição da *BIPPzine* sirva como uma extensão daquele encontro, um convite à continuidade do estudo, à curiosidade científica e à prática clínica fundamentada em evidências. Seguimos juntos na construção de uma clínica cada vez mais crítica, humana e científica.

Luiz Dieckmann e Michel Haddad



SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 3, Nº 14 – 2025
ISSN (digital): 2965-2960 • ISSN (impressa): 2965-0313
DOI: 10.70473/Bipp14-25.2965-2960

Equipe editorial

Editores fundadores:
Luiz Henrique Junqueira Dieckmann
Michel Haddad

Editores 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.*

19432_BIP_BRA_v5_IPA



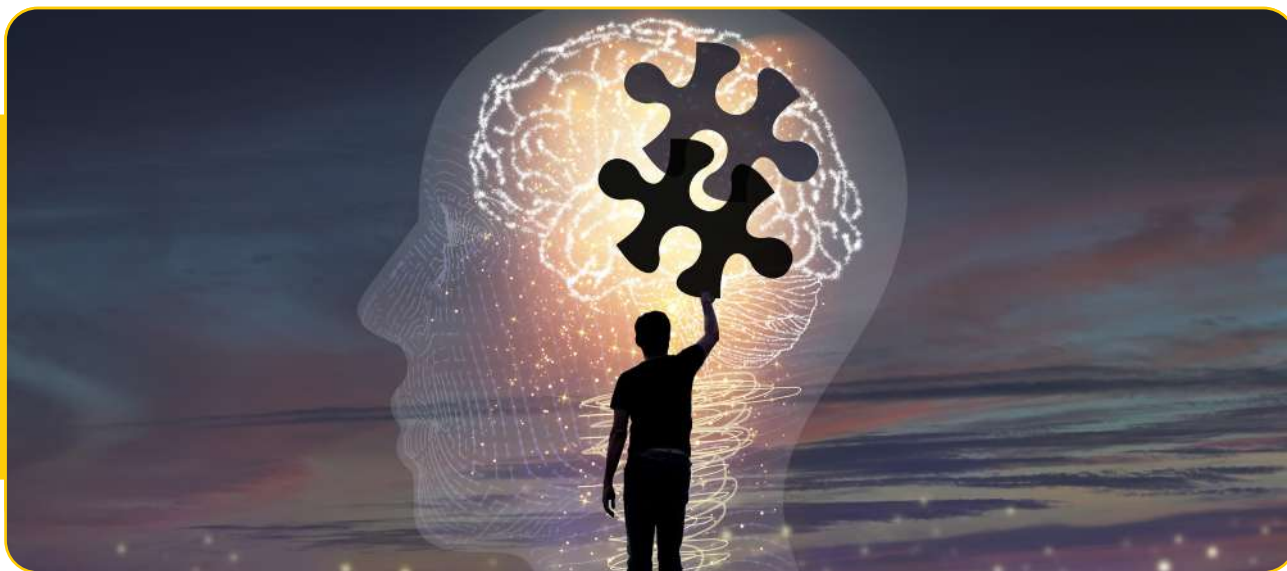
Aproveite tudo da família BIPP



©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

Do bloqueio dopaminérgico à modulação colinérgica: o novo mapa terapêutico da esquizofrenia



Texto baseado na palestra “Novel and Emerging Agents in the Treatment Pipeline for Schizophrenia”, ministrada pelo Prof. Dr. Christoph U. Correll na 7ª Masterclass de Atualização Terapêutica em 2025.

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico que afeta cerca de 1% da população global¹⁻³ e figura entre as principais causas de incapacidade no mundo.⁴ Por sete décadas, seu tratamento foi pautado quase exclusivamente por uma mesma estratégia farmacológica: o bloqueio difuso da sinalização dopaminérgica.^{4,5} De fato, essa abordagem revolucionou o manejo dos sintomas positivos, oferecendo alívio para delírios, alucinações e desorganização do pensamento.⁶ Entretanto, ao longo do tempo, tornaram-se claros seus limites: ao reduzir a dopamina em determinadas regiões, podem-se agravar os sintomas negativos e déficits cognitivos, além de induzir efeitos extrapiramidais, hiperprolactinemia, disfunções sexuais e impactos cardiometabólicos pelo bloqueio difuso de vias dopaminérgicas.^{6,7}

Atualmente, devido aos avanços em neuroimagem e modelos translacionais, que

permitiram a caracterização mais refinada das diferentes vias dopaminérgicas, (**Figura 1**) é reconhecido que o principal excesso de dopamina ocorre no estriado associativo, e não no estriado límbico, como antes se inferia a partir de estudos em roedores.^{2,8} No estriado límbico e nas vias mesocortical e mesolímbica, observa-se o inverso: níveis reduzidos de dopamina, que contribuem para déficits motivacionais e alterações de processamento de recompensa.^{8,9} Ainda assim, continuou-se a tratar um problema majoritariamente pré-sináptico (a liberação excessiva de dopamina no estriado associativo) com uma solução pós-sináptica, aplicando um bloqueio amplo a todo o cérebro.^{2,8} Com isso, o resultado é que se atenua a excessiva sinalização dopaminérgica onde ela é deletéria, mas também em outras regiões, perpetuando ou exacerbando sintomas negativos e cognitivos.¹⁻³

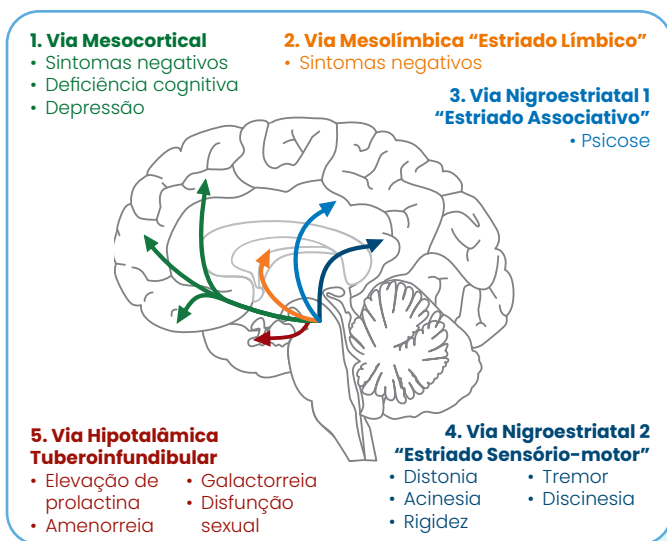


Figura 1. Principais vias dopaminérgicas e suas repercussões clínicas

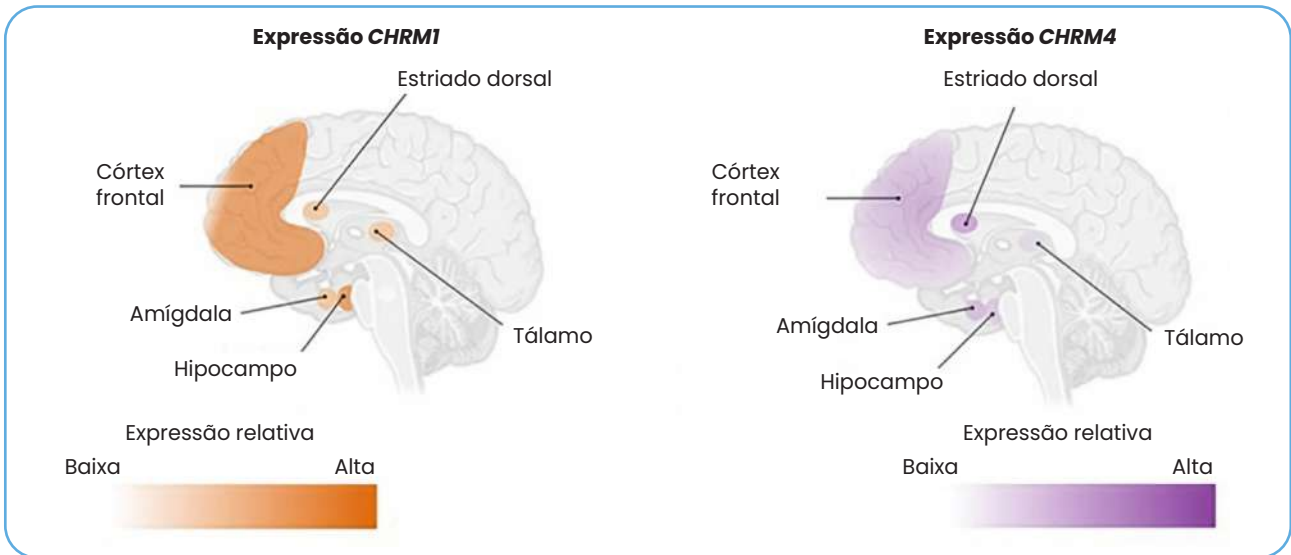
Adaptada de: Correll CU, et al. Clin Psychiatry. Feb 15 2022;83(1).⁵

Esse cenário levou a uma recente busca por alternativas ao bloqueio dopaminérgico difuso, provocando o desenvolvimento de moléculas com novos alvos e mecanismos inovadores.¹⁰ Dentre os avanços recentes, a lumateperona destaca-se por ser o primeiro antipsicótico a dissociar as ações pré- e pós-sinápticas.¹¹⁻¹³ Na dose terapêutica de 42 mg/dia, atua como antagonista D2 pós-sináptico com baixa ocupação (~39%), semelhante à clozapina, o que contribui para um perfil de segurança e tolerabilidade mais favorável.¹¹⁻¹³ Ao mesmo tempo, age como agonista parcial em autorreceptores pré-sinápticos, reduzindo a liberação excessiva de dopamina sem bloquear de forma ampla outras regiões.¹¹⁻¹³ Essa combinação, associada a uma razão de afinidade 5-HT_{2A}/D2 particularmente alta e a um componente de inibição da recaptação de serotonina, explica sua eficácia antipsicótica e antidepressiva, com tamanhos de efeito em torno de 0,3 na esquizofrenia, 0,6 na depressão bipolar e até 0,8 no subtipo bipolar II.¹¹⁻¹⁴

Entre os novos alvos terapêuticos em desenvolvimento, alguns buscam alcançar efeito antipsicótico sem bloquear receptores D2 pós-sinápticos, indicando uma revolução no entendimento clássico da neurobiologia da esquizofrenia, pautada por muitas décadas na hipótese dopaminérgica.¹⁵ É o caso dos agonistas de receptores

associados a aminas traço (TAAR), identificados por triagens que selecionaram moléculas capazes de reduzir comportamentos psicóticos em modelos animais sem provocar sinais motores ou elevação de prolactina.^{10,15,16} O mecanismo é particular: em vez de antagonizar o receptor D2 de dopamina, o agonismo TAAR induz a internalização de receptores dopaminérgicos, diminuindo sua disponibilidade funcional, ao mesmo tempo que atua nos autorreceptores pré-sinápticos modulando a liberação de dopamina.¹⁵ Em estudo de fase 2, apresentou tamanho de efeito aproximado de 0,45, contudo, até o momento, os ensaios de fase 3 não reproduziram o resultado, em grande parte devido ao elevado efeito placebo apresentado nesses ensaios.¹⁷ Com isso, novos estudos estão em andamento e há interesse adicional pelo potencial impacto em ansiedade, depressão e sintomas negativos, sendo uma proposta promissora, embora ainda dependente de confirmações clínicas consistentes.¹⁷

Outros fármacos em desenvolvimento afastam-se ainda mais da atuação dopaminérgica direta.⁵ Entre eles, os que atuam por meio da modulação muscarínica M1/M4 despontam como um dos avanços mais transformadores dos últimos anos.¹⁸⁻²² Essa modulação oferece uma forma de reequilibrar circuitos corticoestriatais sem os custos do antagonismo dopaminérgico difuso, uma vez que os receptores muscarínicos acoplados à proteína G, presentes em regiões encefálicas relevantes para a esquizofrenia, (**Figura 2**) regulam a comunicação entre glutamato, GABA e dopamina.^{18,19} A estimulação de receptores M1 no córtex pré-frontal aumenta a atividade GABAérgica e reduz a excitabilidade glutamatérgica, promovendo um reequilíbrio de excitação-inibição que diminui o excesso dopaminérgico descendente para o estriado associativo.^{18,19} (**Figura 3**) Por outro lado, a ativação de M4 exerce duplo controle do tônus dopaminérgico, reduzindo a liberação pré-sináptica no mesencéfalo e limitando localmente a descarga de dopamina no estriado associativo, sem interferir no estriado sensório-motor, o que ajuda a explicar a baixa incidência de sintomas extrapiramidais.^{18,19}



CHRMI/4: genes dos receptores muscarínicos colinérgicos μ .

Figura 2. Padrão de expressão dos receptores muscarínicos M1 e M4 em regiões cerebrais envolvidas na cognição

Adaptada de: Yohn SE, et al. *Front Psychiatry*. 2024;15:1421554.¹⁹

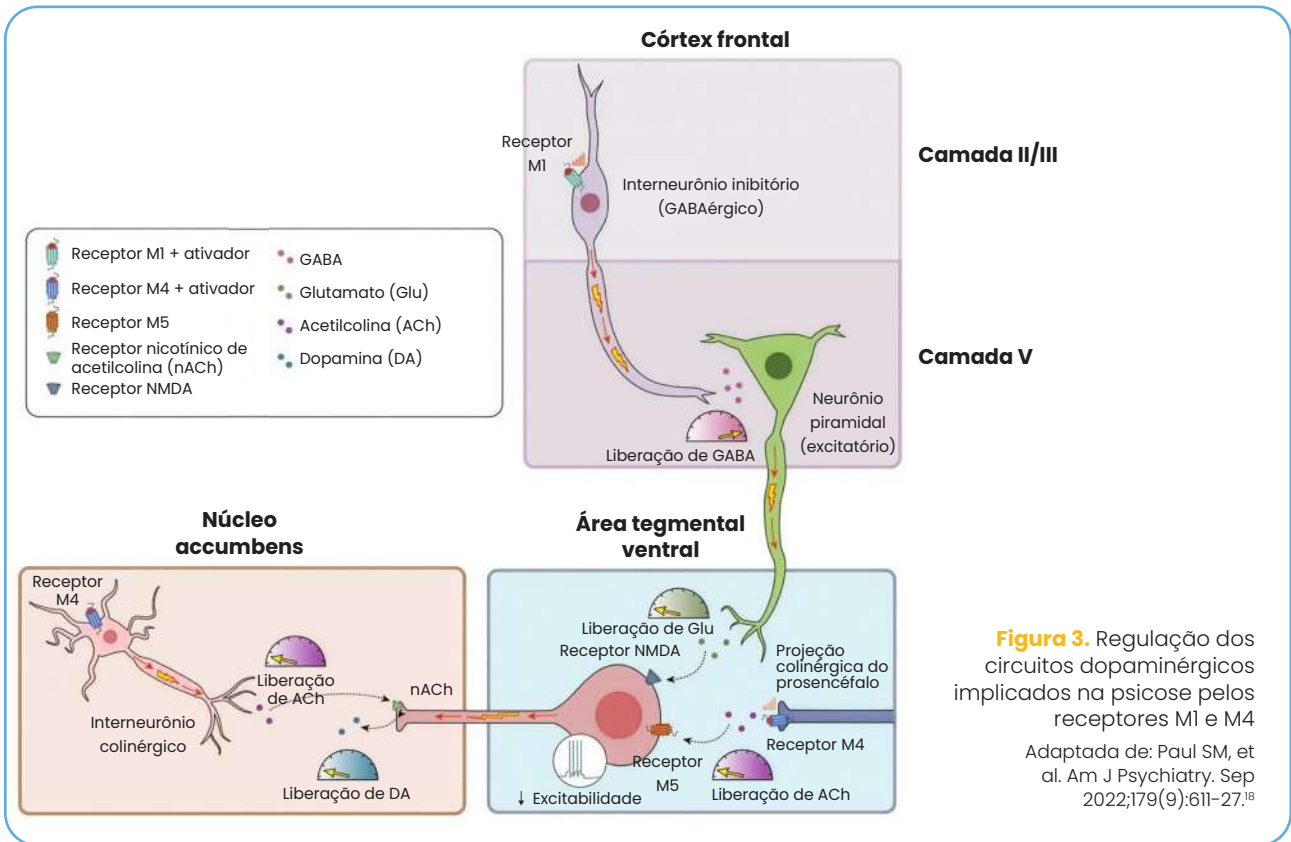


Figura 3. Regulação dos circuitos dopaminérgicos implicados na psicose pelos receptores M1 e M4

Adaptada de: Paul SM, et al. *Am J Psychiatry*. Sep 2022;179(9):611-27.¹⁸

O exemplo mais avançado dessa classe é a xanomelina-tróspio (KarXT), que associa um agonista M1/M4 a um anticolinérgico periférico para minimizar os efeitos pró-colinérgicos sistêmicos,²²⁻²⁵ e a formulação requer duas ingestões diárias em jejum para garantir a absorção adequada do tróspio.²²⁻²⁶ Em três estudos de cinco semanas, a combinação apresentou separação robusta

do placebo com tamanho de efeito entre 0,56 e 0,61, e cerca de 90% dos pacientes demonstraram boa tolerabilidade.²²⁻²⁵ Uma metanálise publicada em 2024 mostrou que o KarXT tem eficácia global semelhante à da olanzapina, sobretudo para sintomas positivos.²⁶ Já para os sintomas negativos, observa-se melhora aguda, porém sem benefício consistente no seguimento prolongado.²⁶

Nessa análise, foi observado que os efeitos adversos mais comuns (náusea, vômito, constipação e dispepsia) foram, em geral, transitórios nas primeiras duas semanas, e a taxa de descontinuação foi baixa, enquanto a eficácia manteve-se em extensão de um ano, sem acúmulo de novos eventos adversos.²⁶ Além da KarXT, atualmente pelo menos 14 moduladores muscarínicos estão em desenvolvimento, com diferentes perfis de ação em M1 e/ou M4 (atuando de forma ortostérica ou alostérica, com ou sem anticolinérgicos periféricos), e projeta-se que vários cheguem ao mercado nos próximos anos.¹⁹

Com isso, de certo modo, a atual “revolução terapêutica” também retoma caminhos antigos com novas ferramentas.²⁷⁻²⁹ A reserpina, por exemplo, ao reduzir a dopamina pré-sináptica via transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2), já nos anos 1950 explorava um princípio pré-sináptico semelhante ao que se busca hoje, mas a toxicidade inviabilizou seu uso.^{29,30} Derivados muscarínicos como a arecolina chegaram a atenuar sintomas psicóticos em modelos pré-clínicos e mesmo em relatos de caso, contudo foram limitados pela intolerância periférica.^{31,32} O diferencial contemporâneo está no avanço das técnicas que permitiram o refinamento farmacodinâmico e farmacocinético: seletividade M1/M4, agonismo combinado orto- e alostérico e a introdução do “escudo periférico” do tróspio, que permitem explorar antigos mecanismos com segurança e precisão inéditas.⁵

Além disso, nos últimos anos, diversas estratégias têm buscado aprimorar o perfil terapêutico de fármacos consagrados, preservando sua eficácia e minimizando efeitos adversos. Uma dessas abordagens recentes procurou manter a robusta eficácia da olanzapina, amplamente reconhecida pelo excelente controle de sintomas positivos e agudos,^{33,34} mas atenuar seu impacto metabólico.³⁵ Para isso, a olanzapina foi associada ao samidorfano, um antagonista μ -opioide que reduz o efeito reforçador da ingestão alimentar.³⁵ Nos estudos clínicos,

após uma fase inicial de uma semana apenas com olanzapina para identificar pacientes mais propensos ao ganho de peso, observou-se que, ao mudar para a combinação, a curva de aumento ponderal estabilizou após 4-6 semanas, sem perda de eficácia antipsicótica no estudo agudo de quatro semanas.^{35,36} Em longo prazo, estudos com seguimento de seis meses demonstraram que um menor número de pacientes atingiu aumento $\geq 7\%$ ou $\geq 10\%$ do peso corporal, em comparação à olanzapina isolada (aproximadamente 18% versus 29%-30%), indicando uma redução relevante, ainda que não elimine totalmente o risco cardiometabólico.³⁷ Com isso, na prática clínica, essa formulação pode ser útil quando a olanzapina é a opção preferida pela previsibilidade e resposta clínica, oferecendo uma forma de manter seu efeito terapêutico preservado com menor ganho de peso ao longo do tempo.³⁵⁻³⁷

Por fim, para a prática clínica, o recado é pragmático: modular não é bloquear.^{3,5,37-39} A lumateperona demonstra que é possível alcançar efeito antipsicótico com baixa ocupação D2 e vantagens metabólicas, além de benefícios sobre o humor em quadros com depressão comórbida.^{13,14,39}

A olanzapina associada ao samidorfano mostra que a engenharia de combinações pode mitigar o ganho ponderal sem perder eficácia.^{36,37} E a modulação muscarínica M1/M4 inaugura um roteiro de reequilíbrio de circuitos, representado aqui pela xanomelina-tróspio.^{5,18}

Desse modo, a próxima década promete escolhas guiadas pelo mecanismo e pelo perfil do paciente, priorizando terapias que tratam sem suprimir funções essenciais, uma mudança de paradigma que pode redefinir a adesão, qualidade de vida e funcionalidade na esquizofrenia.

Referências

1. Marder SR, Cannon TD. Schizophrenia. *N Engl J Med.* Oct 31 2019;381(18):1753-1761. doi: 10.1056/NEJMra1808803
2. Same K, Shobeiri P, Rashidi MM, et al. A Global, Regional, and National Burden and Quality of Care Index for Schizophrenia: Global Burden of Disease Systematic Analysis 1990-2019. *Schizophr Bull.* Aug 27 2024;50(5):1083-1093. doi: 10.1093/schbul/sbad120
3. Correll CU, Solmi M, Croatto G, et al. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry.* Jun 2022;21(2):248-271. doi: 10.1002/wps.20994
4. McCutcheon RA, Reis Marques T, Howes OD. Schizophrenia-An Overview. *JAMA Psychiatry.* Feb 1 2020;77(2):201-210. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.3360
5. Correll CU, Abi-Dargham A, Howes O. Emerging Treatments in Schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* Feb 15 2022;83(1). doi: 10.4088/jcp.su21024ip1
6. Goff DC. The Pharmacologic Treatment of Schizophrenia-2021. *JAMA.* Jan 12 2021;325(2):175-176. doi: 10.1001/jama.2020.19048
7. Granger KT, Sand M, Caswell S, Lizarraga-Valderrama LR, Barnett JH, Moran PM. A new era for schizophrenia drug development - Lessons for the future. *Drug Discov Today.* Jul 2023;28(7):103603. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103603
8. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. *Trends Neurosci.* Mar 2019;42(3):205-220. doi: 10.1016/j.tins.2018.12.004
9. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry.* Jan 1 2017;81(1):31-42. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.03.2104
10. Howes OD, Dawkins E, Lobo MC, Kaar SJ, Beck K. New Drug Treatments for Schizophrenia: A Review of Approaches to Target Circuit Dysfunction. *Biol Psychiatry.* Oct 15 2024;96(8):638-650. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.05.014
11. Davis RE, Correll CU. ITI-007 in the treatment of schizophrenia: from novel pharmacology to clinical outcomes. *Expert Rev Neurother.* Jun 2016;16(6):601-14. doi: 10.1080/14737175.2016.1174577
12. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, et al. ITI-007 for the Treatment of Schizophrenia: A 4-Week Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Biol Psychiatry.* Jun 15 2016;79(12):952-61. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.026
13. Correll CU, Davis RE, Weingart M, et al. Efficacy and Safety of Lumateperone for Treatment of Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* Apr 1 2020;77(4):349-358. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4379
14. Durgam S, Kozauer SG, Earley WR, et al. Lumateperone for the Treatment of Major Depressive Disorder with Mixed Features or Bipolar Depression With Mixed Features: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol.* Mar-Apr 01 2025;45(2):67-75. doi: 10.1097/jcp.0000000000001964
15. Nair PC, Miners JO, McKinnon RA, et al. Binding of SEP-363856 within TAARI and the 5HT(1A) receptor: implications for the design of novel antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry.* Jan 2022;27(1):88-94. doi: 10.1038/s41380-021-01250-7
16. Peng A, Chai J, Wu H, et al. New Therapeutic Targets and Drugs for Schizophrenia Beyond Dopamine D2 Receptor Antagonists. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2024;20:607-620. doi: 10.2147/ndt.s455279
17. Dedic N, Dworak H, Zeni C, Rutigliano G, Howes OD. Therapeutic Potential of TAARI Agonists in Schizophrenia: Evidence from Preclinical Models and Clinical Studies. *Int J Mol Sci.* Dec 7 2021;22(24). doi: 10.3390/ijms222413185
18. Paul SM, Yohn SE, Popielek M, Miller AC, Felder CC. Muscarinic Acetylcholine Receptor Agonists as Novel Treatments for Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* Sep 2022;179(9):611-27. doi: 10.1176/appi.ajp.21101083
19. Yohn SE, Harvey PD, Brannan SK, Horan WP. The potential of muscarinic M(1) and M(4) receptor activators for the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2024;15:1421554. doi: 10.3389/fpsy.2024.1421554
20. Dean B, Bakker G, Ueda HR, Tobin AB, Brown A, Kanaan RAA. A growing understanding of the role of muscarinic receptors in the molecular pathology and treatment of schizophrenia. *Front Cell Neurosci.* 2023;17:1124333. doi: 10.3389/fncel.2023.1124333
21. Foster DJ, Bryant ZK, Conn PJ. Targeting muscarinic receptors to treat schizophrenia. *Behav Brain Res.* May 7 2021;405:113201. doi: 10.1016/j.bbr.2021.113201
22. Kaul I, Sawchak S, Correll CU, et al. 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.* Jan 13 2024;403(10422):160-170. doi: 10.1016/s0140-6736(23)02190-6
23. Azarogonjehromi A. Current Findings and Potential Mechanisms of KarXT (Xanomeline-Trospium) in Schizophrenia Treatment. *Clin Drug Investig.* Jul 2024;44(7):471-493. doi: 10.1007/s40261-024-01377-9
24. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med.* Feb 25 2021;384(8):717-726. doi: 10.1056/NEJMoa2017015
25. Kaul I, Sawchak S, Walling DP, et al. Efficacy and Safety of Xanomeline-Trospium Chloride in Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* Aug 1 2024;81(8):749-756. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.0785
26. Fabiano N, Wong S, Zhou C, Correll CU, Højlund M, Solmi M. Efficacy, tolerability, and safety of xanomeline-trospium chloride for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* Mar 2025;92:62-73. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.11.013
27. Carpenter WT, Koenig JI. The evolution of drug development in schizophrenia: past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology.* Aug 2008;33(9):2061-79. doi: 10.1038/sj.npp.1301639
28. Kantrowitz JT, Correll CU, Jain R, Cutler AJ. New Developments in the Treatment of Schizophrenia: An Expert Roundtable. *Int J Neuropsychopharmacol.* May 31 2023;26(5):322-330. doi: 10.1093/ijnp/pyad011
29. Nur S, Adams CE. Chlorpromazine versus reserpine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* Apr 28 2016;4(4):Cd012122. doi: 10.1002/14651858.CD012122.pub2
30. Martin EA, Moore JN. Trial of reserpine in treatment of schizophrenia. *Br Med J.* Jan 5 1957;1(5009):8-14. doi: 10.1136/bmj.1.5009.8
31. Xu Z, Adilijiang A, Wang W, et al. Arecoline attenuates memory impairment and demyelination in a cuprizone-induced mouse model of schizophrenia. *Neuroreport.* Jan 16 2019;30(2):134-138. doi: 10.1097/wnr.0000000000001172
32. Creeden JF, Machiraju SM, Amin JB, Stahl SM. From betel nuts to Cobenfy: how an ancient recreational drug gave rise to a new class of schizophrenia medications. *CNS Spectr.* Jul 17 2025;30(1):e55. doi: 10.1017/s1092852925100424
33. Li J, Chen F. Efficacy and safety evaluation of olanzapine treatment for schizophrenia patients: A retrospective data analysis. *Arch Psychiatr Nurs.* Feb 2025;54:26-30. doi: 10.1016/j.apnu.2024.12.005
34. Dong S, Schneider-Thoma J, Bighelli I, et al. A network meta-analysis of efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* Jun 2024;274(4):917-928. doi: 10.1007/s00406-023-01654-2
35. Silverman BL, Martin W, Memisoglu A, DiPetrillo L, Correll CU, Kane JM. A randomized, double-blind, placebo-controlled proof of concept study to evaluate samidorphan in the prevention of olanzapine-induced weight gain in healthy volunteers. *Schizophr Res.* May 2018;195:245-251. doi: 10.1016/j.schres.2017.10.014
36. Potkin SG, Kunovac J, Silverman BL, et al. Efficacy and Safety of a Combination of Olanzapine and Samidorphan in Adult Patients with an Acute Exacerbation of Schizophrenia: Outcomes from the Randomized, Phase 3 ENLIGHTEN-1 Study. *J Clin Psychiatry.* Mar 3 2020;81(2). doi: 10.4088/JCP.19m12769
37. Correll CU, Newcomer JW, Silverman B, et al. Effects of Olanzapine Combined With Samidorphan on Weight Gain in Schizophrenia: A 24-Week Phase 3 Study. *Am J Psychiatry.* Dec 1 2020;177(12):1168-1178. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19121279
38. Correll CU, Findling RL, Tocco M, Pikalov A, Deng L, Goldman R. Safety and effectiveness of lurasidone in adolescents with schizophrenia: results of a 2-year, open-label extension study. *CNS Spectr.* Feb 2022;27(1):118-128. doi: 10.1017/s1092852920001893
39. Correll CU, Vanover KE, Davis RE, Chen R, Satlin A, Mates S. Safety and tolerability of lumateperone 42 mg: An open-label antipsychotic switch study in outpatients with stable schizophrenia. *Schizophr Res.* Feb 2021;228:198-205. doi: 10.1016/j.schres.2020.12.006



CANMAT perinatal 2025: o que o psiquiatra deve saber?

Texto baseado na palestra “CANMAT perinatal 2025: o que o psiquiatra deve saber?”, ministrada pelo Prof. Dr. Amaury Cantilino na 7ª Masterclass de Atualização Terapêutica, em 2025.

A análise do risco e do manejo terapêutico em psiquiatria perinatal tem oscilado, historicamente, entre dois extremos: a hiperprudência, moldada pelo receio de efeitos teratogênicos e amplamente influenciada pelo legado do episódio da talidomida, responsável, nas décadas de 1950 e 1960, por milhares de casos de focomelia e outras malformações congênitas graves,¹ e a negligência relativa, caracterizada pela escassa consideração das adaptações farmacológicas necessárias durante a gestação.²⁻⁵ Com o intuito de orientar a prática clínica, a *Food and Drug Administration* (FDA) instituiu, em 1979, o sistema de categorização ABCDX, que classificava os medicamentos segundo o risco teórico de teratogenicidade.⁶⁻⁸ Embora tenha constituído um marco regulatório de relevância histórica, o sistema mostrou-se metodologicamente limitado, ao adotar uma categorização dicotômica e insuficientemente sensível às nuances dos diferentes perfis farmacocinéticos e de segurança reprodutiva. Essa simplificação

excessiva favoreceu interpretações reducionistas e decisões clínicas pautadas mais pela aversão ao risco do que pela avaliação individualizada da relação risco-benefício. Em consequência, tornou-se frequente a interrupção indevida de tratamentos psiquiátricos necessários, com potenciais implicações adversas tanto para a estabilidade clínica materna quanto para o desfecho gestacional.^{6,9,10}

Em 2015, o sistema ABCDX foi abolido e substituído nos Estados Unidos pela *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR), que passou a fornecer resumos narrativos mais completos sobre o risco e benefício de diversos tratamentos, incorporando dados atualizados de segurança, farmacocinética e efeitos na lactação.^{6,9,10} A transição, contudo, foi lenta: em 2020, apenas 46% dos médicos estavam cientes da mudança, e 95% ainda utilizavam as antigas categorias alfabéticas para orientar suas decisões clínicas.^{6,11}

Criou-se, portanto, uma lacuna: a extinção do ABCDX retirou uma referência, ainda que imperfeita, sem que os resumos narrativos do PLLR conseguissem, de fato, orientar o dia a dia do manejo clínico na psiquiatria perinatal.¹¹

A diretriz perinatal mais recente do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) foi desenvolvida no intuito de preencher esse vazio, oferecendo um roteiro estruturado que integra a evidência de eficácia fora do período perinatal aos melhores dados observacionais de segurança em gestação e lactação.¹² O documento organiza linhas de tratamento por transtorno e reforça que a decisão terapêutica deve ser compartilhada com a paciente, apoiada por instrumentos padronizados de rastreamento e monitoramento.¹²⁻¹⁵ O percurso clínico começa antes da prescrição: identificar casos, estratificar gravidade e escolher intervenções escalonadas.¹²⁻¹⁵ A diretriz sugere pontos de corte

que sinalizam sintomatologia clinicamente relevante e provável necessidade de intervenção. Por exemplo, a Escala de Depressão Perinatal de Edimburgo (EPDS) ≥ 11 e o Questionário de Saúde do Paciente – 9 (PHQ-9) ≥ 10 indicam depressão perinatal significativa, enquanto, para ansiedade na gestação, a Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada de 7 itens (GAD-7) ≥ 7 pode indicar risco elevado.¹²⁻¹⁵ O uso sistemático desses escores favorece a triagem precoce, acompanhamento objetivo da resposta e comunicação mais clara entre psiquiatra, paciente e equipe multidisciplinar.¹²

Para quadros leves a moderados, a diretriz recomenda iniciar com intervenções não farmacológicas, (**Tabela 1**) como apoio por pares, visitas domiciliares estruturadas e psicoterapias baseadas em evidências, como cognitivo-comportamental, interpessoal, *mindfulness* e ativação comportamental.¹⁶⁻¹⁹

Tabela 1. Terapias psicológicas para o manejo de transtornos perinatais de humor, ansiedade e relacionados

PMAD	Linha de tratamento	Intervenção	Nível de evidência
Depressão	Primeira linha	TCC ^a	●
		TIP ^a	●
		<i>Mindfulness</i> ^a	●
		AC ^a	●
		Autoajuda guiada pela internet, incluindo TCC e AC, na gravidez	●
Segunda linha	Intervenções de autoajuda guiadas pela internet, incluindo TCC e AC, no pós-parto	◐	
Ansiedade	Primeira linha	TCC para sintomas de ansiedade	◐
		<i>Mindfulness</i> para sintomas de ansiedade	◐
		Psicoterapia com elementos de TCC para sintomas de medo do parto	◐
	Segunda linha	Autoajuda guiada pela internet para sintomas de ansiedade	◐
Terceira linha	TCC guiada para medo do parto	◐	
TOC	Segunda linha	TCC com elementos de prevenção de exposição e resposta	◐
TEPT	Terceira linha	Tratamento psicológico focado no trauma com evidência em populações não perinatais	◐
	Não recomendado	<i>Debriefing</i> psicológico após parto traumático	■
Transtorno bipolar	Terceira linha	TCC adjuvante para EDM e qualidade de vida	◐
		Terapia adjuvante focada na família para EDM e qualidade de vida	◐
		Terapia adjuvante interpessoal e de ritmo social para EDM e qualidade de vida	◐

AC: ativação comportamental; **EDM:** episódio depressivo maior; **PMAD:** manejo perinatal dos transtornos de humor, ansiedade e outros transtornos relacionados; **TCC:** terapia cognitivo-comportamental; **TEPT:** transtorno de estresse pós-traumático; **TIP:** terapia interpessoal; **TOC:** transtorno obsessivo-compulsivo. ^aPara EDM e para aqueles com sintomas depressivos elevados (com o sem diagnóstico de EDM).

Adaptada de: Vigod SN, et al. *Can J Psychiatry*. Jun 2025;70(6):429-489.¹²

O uso de medicação é reservado para sintomas moderados a graves, recaídas após descontinuação ou para transtorno bipolar, cuja gravidade geralmente exige farmacoterapia.¹² Em qualquer cenário, o acompanhamento regular com instrumentos padronizados e a decisão compartilhada com a paciente, envolvendo parceiro ou rede de apoio quando pertinente, permanecem pilares centrais.¹⁸ Em situações refratárias ou graves, nas quais é necessária resposta rápida, o CANMAT considera o uso de neuromodulação, como estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) ou estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS)²⁰⁻²³ e, em casos selecionados, eletroconvulsoterapia (ECT), que mantém um perfil de segurança aceitável mesmo no período perinatal.^{24,25}

A depressão perinatal é frequente e subdiagnosticada: aproximadamente 7% a 13% das gestantes apresentam algum episódio depressivo ao longo da gravidez ou do puerpério, e o risco aumenta após o parto: cerca de 1 em cada 5 mulheres desenvolve sintomas clinicamente relevantes e 7% chegam a preencher critérios para episódio depressivo maior, sobretudo nos seis primeiros meses.^{26,27}

Essa alta prevalência reforça a necessidade de rastreamento sistemático e de intervenções oportunas para reduzir o impacto funcional e riscos materno-infantis.^{26,27} Para o transtorno depressivo maior na gestação, os antidepressivos são o eixo farmacológico, com três inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSS) como primeira linha, por aliarem eficácia consistente e maior volume de dados de segurança:²⁸⁻³⁰ sertralina, escitalopram e citalopram.^{12,31} (**Tabela 2**) Como segunda linha, figuram a bupropiona, desvenlafaxina, duloxetine, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina e venlafaxina, rebaixadas por menor robustez de evidência, tolerabilidade ou sinais pontuais de risco.¹² A paroxetina costuma ser considerada como terceira linha, devido a alertas de malformação cardíaca, mas pode ser mantida se houver resposta prévia satisfatória, preferencialmente com ultrassonografia morfológica detalhada de acompanhamento.¹²

O CANMAT enfatiza que eventos como a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (PPHN) e a síndrome de má adaptação neonatal são raros e, na maioria dos casos, autolimitados.³²⁻³⁴

Tabela 2. Tratamentos de primeira, segunda e terceira linha durante a gestação, segundo o CANMAT 2025

Transtorno	1ª linha	2ª linha	3ª linha
Depressão maior	Citalopram; Escitalopram; Sertralina	Bupropiona; Desvenlafaxina; Duloxetine; Fluoxetina; Fluvoxamina; Mirtazapina; Venlafaxina XR	Paroxetina; Quetiapina; Trazodona; Tricíclicos
TAG	Escitalopram; Sertralina	Citalopram; Duloxetine; Fluoxetina; Venlafaxina	Bupropiona XL; Imipramina; Mirtazapina; Paroxetina; Pregabalina; Quetiapina; Trazodona
TOC	Citalopram; Escitalopram; Fluvoxamina; Sertralina	Clomipramina; Fluoxetina	Paroxetina; Venlafaxina
TEPT	Sertralina	Venlafaxina	Paroxetina
Mania aguda (TB)	Aripiprazol; Quetiapina	Haloperidol; Lítio; Olanzapina; Risperidona	Carbamazepina; Clorpromazina; Clonazepam; Paliperidona; Ziprasidona
Depressão bipolar I	Lamotrigina; Quetiapina	Lítio; Olanzapina	Carbamazepina
Depressão bipolar II	Lamotrigina; Quetiapina	Lítio; Olanzapina; Sertralina	—

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; **XR:** liberação estendida; **XL:** liberação prolongada; **TAG:** transtorno de ansiedade generalizada; **TEPT:** transtorno de estresse pós-traumático; **TOC:** transtorno obsessivo-compulsivo; **TB:** transtorno bipolar.

Adaptada de: Vigod SN, et al. Can J Psychiatry. Jun 2025;70(6):429-489.¹²

No caso da PPHN, por exemplo, a incidência de base é de cerca de 2 a cada 1.000 nascidos vivos, subindo para aproximadamente 3/1.000 quando há exposição a ISRSs no terceiro trimestre, um aumento absoluto modesto e geralmente reversível com suporte neonatal adequado.³² Comunicar esses números de forma clara ajuda a reduzir o medo desproporcional e a sustentar decisões compartilhadas, equilibrando riscos maternos e fetais.³²⁻³⁴

No pós-parto, os ISRSs seguem como base do tratamento, sustentados por dados de eficácia em depressão pós-parto e por um histórico robusto de segurança durante o aleitamento.^{12,35} **(Tabela 3)** Sertralina, escitalopram e citalopram permanecem como preferenciais na lactação, pois apresentam menor transferência para o leite materno e bom perfil de tolerabilidade neonatal.¹² A fluoxetina ocupa posições mais baixas devido à meia-vida prolongada e à maior passagem para o leite, enquanto o único antidepressivo não recomendado durante a lactação é a doxepina, pelo risco de sedação excessiva no lactente.¹² Para mulheres que não amamentam, opções específicas

do período pós-parto podem ser exploradas, como a brexanolona (administrada por via intravenosa) e a zuranolona (administrada por via oral), análogos da alopregnanolona com início rápido de ação, que demonstraram eficácia em episódios de depressão iniciados no fim da gestação ou nas primeiras quatro semanas após o parto.^{36,37}

A ansiedade perinatal é ainda mais frequente que a depressão: estima-se que até 1 em cada 5 gestantes apresente sintomas clinicamente relevantes de ansiedade, e um subtipo específico, o medo intenso do parto, pode acometer cerca de 14% das mulheres,³⁸⁻⁴⁰ reforçando a importância do rastreamento sistemático e do manejo escalonado.¹² No transtorno de ansiedade generalizada (TAG), a psicoterapia permanece como primeira linha sempre que disponível;⁴¹ quando há indicação farmacológica, o escitalopram e a sertralina são preferidos na gestação,²⁸⁻³⁰ enquanto o citalopram ocupa a segunda linha e a venlafaxina/duloxetina podem ser consideradas caso haja necessidade, ponderando a tolerabilidade e menor robustez dos dados de segurança.¹²

Tabela 3. Tratamentos de primeira, segunda e terceira linha durante a lactação segundo o CANMAT 2025

Transtorno	1ª linha	2ª linha	3ª linha
Depressão maior	Citalopram; Escitalopram; Sertralina	Bupropiona; Desvenlafaxina; Duloxetina; Fluoxetina; Fluvoxamina; Mirtazapina; Venlafaxina	Paroxetina; Quetiapina; Trazodona; Tricíclicos (exceto doxepina)
TAG	Escitalopram; Sertralina	Citalopram; Duloxetina; Fluoxetina; Venlafaxina	Bupropiona XL; Imipramina; Lorazepam (cautela por sedação); Mirtazapina; Paroxetina; Pregabalina; Quetiapina; Trazodona
TOC	Citalopram; Escitalopram; Fluvoxamina; Sertralina	Clomipramina; Fluoxetina	Paroxetina; Venlafaxina
TEPT	Sertralina	Paroxetina; Venlafaxina (se nova gestação não for planejada)	—
Mania aguda (TB)	Aripiprazol; Quetiapina; Risperidona	Carbamazepina; Haloperidol; Lítio; Olanzapina; Paliperidona	Clorpromazina; Clonazepam; Ziprasidona
Depressão bipolar I	Lamotrigina; Quetiapina	Lítio; Olanzapina	Carbamazepina
Depressão bipolar II	Lamotrigina; Quetiapina	Lítio; Sertralina	—

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; **XR:** liberação estendida; **XL:** liberação prolongada; **TAG:** transtorno de ansiedade generalizada; **TEPT:** transtorno de estresse pós-traumático; **TOC:** transtorno obsessivo-compulsivo; **TB:** transtorno bipolar.

Adaptada de: Vigod SN, et al. Can J Psychiatry. Jun 2025;70(6):429-489.¹²

Benzodiazepínicos de uso contínuo são desaconselhados na gravidez e o valproato é contraindicado.^{42,43} Na lactação, o escitalopram e a sertralina seguem como escolhas de primeira linha.¹² Para o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) perinatal, a sertralina lidera as recomendações na gestação; no pós-parto, mantém-se como principal opção, enquanto a paroxetina e a venlafaxina podem ser cogitadas em casos de não planejamento de gravidez imediato, em razão de considerações de segurança.^{12,44}

O transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) perinatal é menos frequente que a depressão e a ansiedade, com prevalência global em torno de 2%, embora obsessões e compulsões transitórias sejam mais comuns.⁴⁵⁻⁴⁷ Em mulheres já diagnosticadas com TOC, até 70% podem apresentar piora transitória dos sintomas no período de gestação e puerpério.^{45,46} O manejo segue o mesmo princípio do período não perinatal: as estratégias serotoninérgicas (ISRSs) permanecem como primeira escolha, e a clomipramina pode ser considerada em cenários selecionados, frequentemente exigindo doses equivalentes às utilizadas fora do período perinatal.^{12,46,48,49} O manejo ideal associa, sempre que possível, psicoterapia específica, como exposição com prevenção de resposta, reforçando que não há proibições absolutas para ISRSs ou clomipramina na gestação e na lactação quando clinicamente indicados.¹²

Entre as complicações psiquiátricas do ciclo gravídico-puerperal, o transtorno bipolar merece atenção especial, dado o alto risco de recaída observado no pós-parto, que afeta cerca de 30%-50% das mulheres,⁵⁰ podendo chegar a 66% entre aquelas que suspendem a medicação durante a gestação.⁵¹ A maioria dessas recaídas manifesta-se como episódios depressivos não psicóticos, mas até 1 em cada 6 casos evolui com mania, depressão grave ou psicose, exigindo hospitalização.¹² Já psicose pós-parto, rara na população geral (≈1-2 a cada 1.000 nascimentos), ocorre com risco

substancialmente maior em mulheres com transtorno bipolar ou histórico prévio de psicose pós-parto.⁵²⁻⁵⁴ Esses números sustentam a continuidade ou o início precoce de estabilizadores de humor logo após o parto.¹²

Na mania aguda na gestação, o aripiprazol e a quetiapina são opções de primeira linha, por combinarem eficácia com perfil reprodutivo relativamente mais seguro;^{12,55} o lítio e a olanzapina figuram como segunda linha, o primeiro pela maior complexidade de monitorização e riscos específicos, e a segunda pela carga metabólica aumentada e risco de diabetes gestacional.^{12,55,56}

O valproato não é recomendado durante a gestação.^{12,55} Na lactação, a quetiapina e o aripiprazol seguem entre as opções preferenciais, com atenção à possível redução da produção láctea pelo aripiprazol e à sedação materna associada à quetiapina.^{12,55,57,58} Na depressão bipolar tipo I, a quetiapina e a lamotrigina são opções de primeira linha durante a gestação, por oferecerem um equilíbrio favorável entre eficácia e segurança reprodutiva.^{12,55,56}

O lítio permanece como segunda linha relevante, pela eficácia preventiva robusta, mas exige monitorização mais intensiva e ajustes conforme alterações farmacocinéticas da gravidez.^{12,55,56} A olanzapina pode ser considerada em cenários específicos, desde que haja plano de transição pós-parto, devido ao perfil metabólico menos favorável.^{12,55}

Na depressão bipolar tipo II, a quetiapina mantém-se como principal agente de escolha, enquanto a lamotrigina é uma alternativa especialmente adequada na gestação, pela segurança e boa tolerabilidade.^{12,55} Em casos selecionados, a sertralina pode ser usada como segunda linha, sempre associada a um estabilizador de humor para reduzir o risco de virada maníaca e, sobretudo nos primeiros três meses pós-parto, evita-se monoterapia antidepressiva.^{12,59,60}

As diretrizes do CANMAT fornecem orientações pragmáticas para o manejo clínico habitual, destacando que, em pacientes com estabilidade clínica sob regime terapêutico eficaz, devem ser evitadas modificações não essenciais, a fim de preservar o tratamento associado ao controle do transtorno.¹² A exceção central é o valproato, que deve ser substituído sempre que possível, pelo seu risco conhecido de malformações congênitas e possível impacto no neurodesenvolvimento.⁶¹ A diretriz enfatiza

ainda a importância de planejar a estabilidade clínica antes da concepção, sempre que viável, manter a suplementação de ácido fólico nas doses habituais (uma vez que não há evidências de que altas doses tragam benefício adicional)⁶² e, no puerpério, adequar o plano de sono materno e a logística da amamentação para prevenir privação de sono e minimizar o risco de recaídas, contando, quando necessário, com a rede de apoio (parceiro, familiares ou profissionais noturnos).⁶³⁻⁶⁵

Por fim, a diretriz destaca a necessidade de comunicação transparente e contínua: discutir benefícios, riscos maternos e neonatais e efeitos adversos potenciais, documentar as preferências da paciente e usar instrumentos padronizados para seguimento, com reavaliações a cada 1-3 semanas no início do tratamento e, após remissão, espaçamento progressivo para 6-8 semanas.¹²

Essa abordagem traduz-se em decisões individualizadas e baseadas em evidências, sempre preservando o que já demonstrou eficácia individual e evitando fármacos sabidamente de maior risco, como o valproato.¹²

O objetivo é promover uma abordagem terapêutica equilibrada, pautada em evidências e contextualizada ao período perinatal e ao projeto reprodutivo da paciente, substituindo abordagens alarmistas ou simplificadoras por avaliação quantitativa dos riscos e benefícios e acompanhamento clínico estruturado.¹²

Referências

1. Rehman W, Arfons LM, Lazarus HM. The rise, fall and subsequent triumph of thalidomide: lessons learned in drug development. *Ther Adv Hematol*. Oct 2011;2(5):291-308. doi: 10.1177/2040620711413165
2. Howard LM, Khalifeh H. Perinatal mental health: a review of progress and challenges. *World Psychiatry*. Oct 2020;19(3):313-327. doi: 10.1002/wps.20769
3. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Jan 2014;28(1):3-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2013.09.002
4. Casanova Dias M, Sönmez Güngör E, Naughton S, et al. Psychiatric training in perinatal mental health across Europe. *Arch Womens Ment Health*. Apr 2022;25(2):501-506. doi: 10.1007/s00737-022-01216-w
5. O'Brien J, Gregg L, Wittkowski A. A systematic review of clinical psychological guidance for perinatal mental health. *BMC Psychiatry*. Oct 30 2023;23(1):790. doi: 10.1186/s12888-023-05173-1
6. Teratology public affairs committee position paper: Pregnancy labeling for prescription drugs: Ten years later. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Sep 2007;79(9):627-30. doi: 10.1002/bdra.20389
7. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician*. Mar 2010;56(3):239-41.
8. Doering PL, Boothby LA, Cheek M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol*. Aug 2002;187(2):333-9. doi: 10.1067/mob.2002.125740
9. Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health*. May 2017;62(3):308-316. doi: 10.1111/jmwh.12611
10. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P t*. Nov 2016;41(11):713-715.
11. Namazy J, Chambers C, Sahin L, et al. Clinicians' Perspective of the New Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR): Results from an AAAAI/FDA Survey. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Jun 2020;8(6):1947-1952. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.056
12. Vigod SN, Frey BN, Clark CT, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Perinatal Mood, Anxiety, and Related Disorders: Guide de pratique 2024 du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments pour le traitement des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles connexes périnataux. *Can J Psychiatry*. Jun 2025;70(6):429-489. doi: 10.1177/07067437241303031
13. Cox J. Thirty years with the Edinburgh Postnatal Depression Scale: voices from the past and recommendations for the future. *Br J Psychiatry*. 2019;127-129. vol. 3.
14. Smith RD, Shing JSY, Lin J, Bosanquet K, Fong DYT, Lok KYW. Meta-analysis of diagnostic properties of the Whooley questions to identify depression in perinatal women. *J Affect Disord*. Oct 15 2022;315:148-155. doi: 10.1016/j.jad.2022.07.026
15. Sinesi A, Maxwell M, O'Carroll R, Cheyne H. Anxiety scales used in pregnancy: systematic review. *BJPsych Open*. Jan 2019;5(1):e5. doi: 10.1192/bjo.2018.75
16. Byatt N, Xu W, Levin LL, Moore Simas TA. Perinatal depression care pathway for obstetric settings. *Int Rev Psychiatry*. May 2019;31(3):210-228. doi: 10.1080/09540261.2018.1534725
17. Klatter CK, van Ravesteyn LM, Stekelenburg J. Is collaborative care a key component for treating pregnant women with psychiatric symptoms (and additional psychosocial problems)? A systematic review. *Arch Womens Ment Health*. Dec 2022;25(6):1029-1039. doi: 10.1007/s00737-022-01251-7
18. Prom MC, Denduluri A, Philpotts LL, et al. A Systematic Review of Interventions That Integrate Perinatal Mental Health Care into Routine Maternal Care in Low- and Middle-Income Countries. *Front Psychiatry*. 2022;13:859341. doi: 10.3389/fpsy.2022.859341
19. Li X, Fang L, Guan L, Zhang J, Zheng M, Zhu D. The effects of light therapy on depression and sleep in women during pregnancy or the postpartum period:

- A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav.* Dec 2023;13(12):e3339. doi: 10.1002/brb3.3339
20. Kim DR, Wang E, McGeehan B, et al. Randomized controlled trial of transcranial magnetic stimulation in pregnant women with major depressive disorder. *Brain Stimul.* Jan–Feb 2019;12(1):96–102. doi: 10.1016/j.brs.2018.09.005
 21. Miuli A, Pettorosso M, Stefanelli G, et al. Beyond the efficacy of transcranial magnetic stimulation in peripartum depression: A systematic review exploring perinatal safety for newborns. *Psychiatry Res.* Aug 2023;326:115251. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115251
 22. Konstantinou GN, Vigod SN, Mehta S, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. "A systematic review of non-invasive neurostimulation for the treatment of depression during pregnancy". *J Affect Disord.* Jul 1 2020;272:259–268. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.151
 23. Laurin A, Nard N, Dalmont M, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Electric Stimulation during the Perinatal Period: A Systematic Literature Review and Three Case Reports. *J Clin Med.* Jul 13 2022;11(14). doi: 10.3390/jcm11144048
 24. Calaway K, Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. A Systematic Review of the Safety of Electroconvulsive Therapy Use During the First Trimester of Pregnancy. *J ECT.* Dec 2016;32(4):230–235. doi: 10.1097/yct.0000000000000330
 25. Coshal S, Jones K, Coverdale J, Livingston R. An Overview of Reviews on the Safety of Electroconvulsive Therapy Administered During Pregnancy. *J Psychiatr Pract.* Jan 2019;25(1):2–6. doi: 10.1097/prs.0000000000000359
 26. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer–Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* Nov 2005;106(5 Pt 1):1071–83. doi: 10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db
 27. Bai Y, Li Q, Cheng KK, et al. Prevalence of Postpartum Depression Based on Diagnostic Interviews: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Depress Anxiety.* 2023;2023:8403222. doi: 10.1155/2023/8403222
 28. Anderson KN, Lind JN, Simeone RM, et al. Maternal Use of Specific Antidepressant Medications During Early Pregnancy and the Risk of Selected Birth Defects. *JAMA Psychiatry.* Dec 1 2020;77(12):1246–1255. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2453
 29. Prêta LH, Bouazza N, Foissac F, et al. Prediction of Maternal and Fetal Exposure to Escitalopram, Sertraline, and Paroxetine by Combining Human Ex Vivo Placenta Perfusion Data and Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin Pharmacokinet.* Sep 27 2025. doi: 10.1007/s40262-025-01574-5
 30. Bellantuono C, Bozzi F, Orsolini L, Catena-Dell'Osso M. The safety of escitalopram during pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* Nov 2012;27(6):534–9. doi: 10.1002/hup.2265
 31. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Interventions to Prevent Perinatal Depression: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* Feb 12 2019;321(6):580–587. doi: 10.1001/jama.2019.0007
 32. Masarwa R, Bar–Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 2019;220(1):57.e1–57.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.030
 33. Wang J, Cosci F. Neonatal Withdrawal Syndrome following Late in utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Psychother Psychosom.* 2021;90(5):299–307. doi: 10.1159/000516031
 34. Eleftheriou G, Zandonella Collegger R, Butera R, et al. Consensus Panel Recommendations for the Pharmacological Management of Pregnant Women with Depressive Disorders. *Int J Environ Res Public Health.* Aug 11 2023;20(16). doi: 10.3390/ijerph20166565
 35. Brown JVE, Wilson CA, Ayre K, et al. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev.* Feb 13 2021;2(2):Cd013560. doi: 10.1002/14651858.CD013560.pub2
 36. Deligiannidis KM, Meltzer–Brody S, Gunduz–Bruce H, et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* Sep 1 2021;78(9):951–959. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1559
 37. Meltzer–Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet.* Sep 22 2018;392(10152):1058–1070. doi: 10.1016/s0140-6736(18)31551-4
 38. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* Jul 23 2019;80(4). doi: 10.4088/JCP.18r12527
 39. Dennis CL, Falah–Hassani K, Shiri R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* May 2017;210(5):315–323. doi: 10.1192/bjp.bp.116.187179
 40. O'Connell MA, Leahy–Warren P, Khashan AS, Kenny LC, O'Neill SM. Worldwide prevalence of tocophobia in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Aug 2017;96(8):907–920. doi: 10.1111/aogs.13138
 41. Clinkscapes N, Golds L, Berlouis K, MacBeth A. The effectiveness of psychological interventions for anxiety in the perinatal period: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Psychother.* Jun 2023;96(2):296–327. doi: 10.1111/papt.12441
 42. Meng LC, Lin CW, Chuang HM, Chen LK, Hsiao FY. Benzodiazepine Use During Pregnancy and Risk of Miscarriage. *JAMA Psychiatry.* Apr 1 2024;81(4):366–373. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.4912
 43. Andrade C. Gestational Exposure to Benzodiazepines and Z-Hypnotics and the Risk of Major Congenital Malformations, Ectopic Pregnancy, and Other Adverse Pregnancy Outcomes. *J Clin Psychiatry.* Apr 3 2023;84(2). doi: 10.4088/JCP.23f14874
 44. Thomson M, Sharma V. Pharmacotherapeutic considerations for the treatment of posttraumatic stress disorder during and after pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* Apr 2021;22(6):705–714. doi: 10.1080/14656566.2020.1854727
 45. Fairbrother N, Collardeau F, Albert AYK, et al. High Prevalence and Incidence of Obsessive–Compulsive Disorder Among Women Across Pregnancy and the Postpartum. *J Clin Psychiatry.* Mar 23 2021;82(2). doi: 10.4088/JCP.20m13398
 46. Hudepohl N, Maclean JV, Osborne LM. Perinatal Obsessive–Compulsive Disorder: Epidemiology, Phenomenology, Etiology, and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* Apr 2022;24(4):229–237. doi: 10.1007/s11920-022-01333-4
 47. Russell EJ, Fawcett JM, Mazmanian D. Risk of obsessive–compulsive disorder in pregnant and postpartum women: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* Apr 2013;74(4):377–85. doi: 10.4088/JCP.12r07917
 48. Marchesi C, Ossola P, Amerio A, Daniel BD, Tonna M, De Panfilis C. Clinical management of perinatal anxiety disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* Jan 15 2016;190:543–550. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.004
 49. Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive–Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama.* Apr 4 2017;317(13):1358–1367. doi: 10.1001/jama.2017.2200
 50. Masters GA, Hugunin J, Xu L, et al. Prevalence of Bipolar Disorder in Perinatal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* Jul 13 2022;83(5). doi: 10.4088/JCP.21r14045
 51. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk–Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* Feb 1 2016;173(2):117–27. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15010124
 52. Vanderkruik R, Barreix M, Chou D, Allen T, Say L, Cohen LS. The global prevalence of postpartum psychosis: a systematic review. *BMC Psychiatry.* Jul 28 2017;17(1):272. doi: 10.1186/s12888-017-1427-7
 53. Munk–Olsen T, Jones I, Laursen TM. Birth order and postpartum psychiatric disorders. *Bipolar Disord.* May 2014;16(3):300–7. doi: 10.1111/bdi.12145
 54. Perry A, Gordon–Smith K, Jones L, Jones I. Phenomenology, Epidemiology and Aetiology of Postpartum Psychosis: A Review. *Brain Sci.* Jan 4 2021;11(1). doi: 10.3390/brainsci11010047
 55. Wang E, Liu Y, Wang Y, et al. Comparative Safety of Antipsychotic Medications and Mood Stabilizers During Pregnancy: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Congenital Malformations and Prenatal Outcomes. *CNS Drugs.* Jan 2025;39(1):1–22. doi: 10.1007/s40263-024-01131-x
 56. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, et al. Lithium Exposure During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes. *Am J Psychiatry.* Jan 1 2020;177(1):76–92. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19030228
 57. Uguz F. Second-Generation Antipsychotics During the Lactation Period: A Comparative Systematic Review on Infant Safety. *J Clin Psychopharmacol.* Jun 2016;36(3):244–52. doi: 10.1097/jcp.0000000000000491
 58. Nanjundaswamy MH, Shah A, Lotlikar S, et al. Lactation-Related Side Effects of Aripiprazole: A Study From Perinatal Psychiatry Services in India. *J Clin Psychopharmacol.* May–Jun 01 2025;45(3):258–266. doi: 10.1097/jcp.0000000000001997
 59. Bergink V, Suleiman M, Hennen MA, Robakis T. Management of Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: A Clinicians' Guide. *CNS Drugs.* Aug 2025;39(8):763–777. doi: 10.1007/s40263-025-01202-7
 60. O'Connor E, Senger CA, Henninger ML, Coppola E, Gaynes BN. Interventions to Prevent Perinatal Depression: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* Feb 12 2019;321(6):588–601. doi: 10.1001/jama.2018.20865
 61. Coste J, Blotiere PO, Miranda S, et al. Risk of early neurodevelopmental disorders associated with in utero exposure to valproate and other antiepileptic drugs: a nationwide cohort study in France. *Sci Rep.* Oct 22 2020;10(1):17362. doi: 10.1038/s41598-020-74409-x
 62. Geddes JR, Gardiner A, Rendell J, et al. Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and foliac acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2 × 2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry.* Jan 2016;3(1):31–39. doi: 10.1016/s2215-0366(15)00450-2
 63. Hunter LP, Rychnovsky JD, Yount SM. A selective review of maternal sleep characteristics in the postpartum period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* Jan–Feb 2009;38(1):60–8. doi: 10.1111/j.1552-6909.2008.00309.x
 64. Lu Q, Zhang X, Wang Y, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* Aug 2021;58:101436. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101436
 65. Park J, Kim SY, Lee K. Effectiveness of behavioral sleep interventions on children's and mothers' sleep quality and maternal depression: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* Mar 9 2022;12(1):4172. doi: 10.1038/s41598-022-07762-8



Terapia cognitivo- -comportamental para transtornos mentais em adultos:

uma série unificada de metanálises

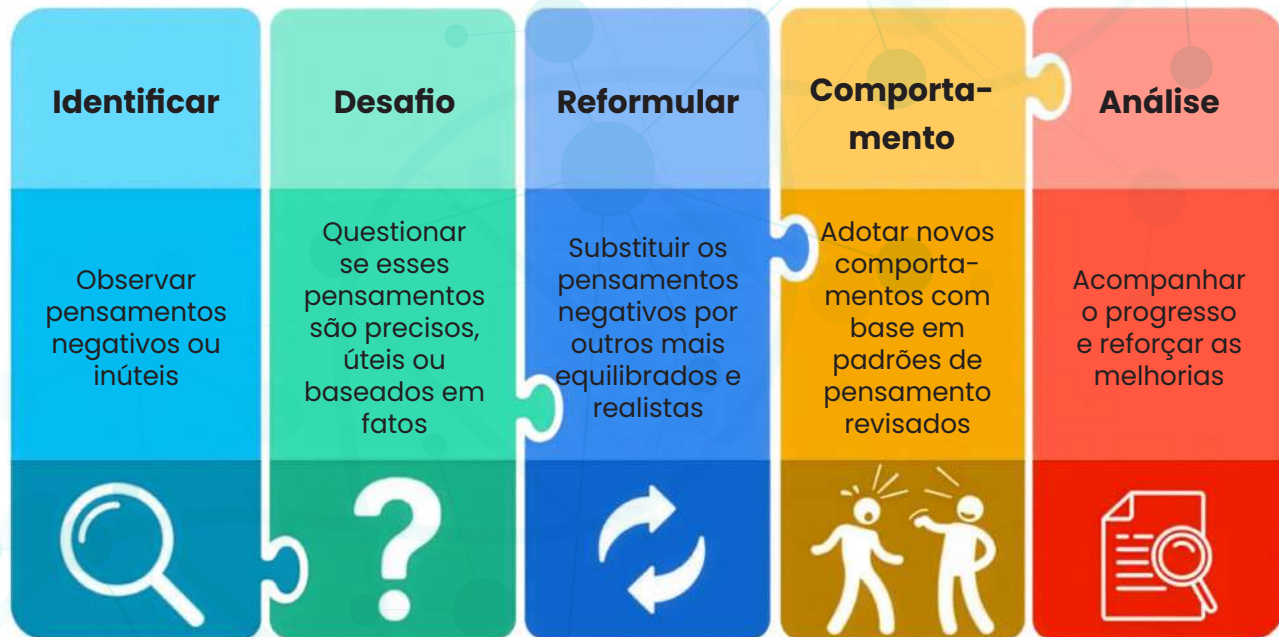
Cuijpers P, Furukawa TA, et al. Cognitive Behavior Therapy for Mental Disorders in Adults: A Unified Series of Meta-Analyses. JAMA Psychiatry. 2025 April 16.

A integração entre farmacoterapia e psicoterapia é um dos consensos mais sólidos das diretrizes modernas da prática psiquiátrica.¹⁻⁸ Diretrizes como as do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*,¹⁻³ *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*⁴⁻⁶ e *American Psychiatric Association (APA)*^{7,8} destacam que, embora a medicação seja indispensável para estabilizar quadros moderados a graves de diferentes transtornos, a resposta clínica sustentada e a recuperação funcional raramente dependem de um único recurso.¹⁻⁸ Desse modo, a prática combinada tornou-se quase um padrão-ouro, mas na rotina cotidiana ainda persiste uma dúvida prática: entre as diversas abordagens psicoterápicas disponíveis, quais realmente apresentam a maior evidência de benefício para cada transtorno mental?^{9,10} Uma pergunta crucial para quem está no consultório negociando com pacientes que muitas vezes já tentaram terapia em formatos variados, com resultados heterogêneos.^{9,11}

A terapia cognitivo-comportamental (TCC) consolidou-se há décadas como uma das abordagens psicoterápicas mais recomendadas nas diretrizes internacionais.¹²⁻¹⁵ Seu ponto de partida é ajudar o paciente a identificar pensamentos disfuncionais ou padrões negativos recorrentes, tornando-os conscientes para que possam ser trabalhados.¹³ A partir daí, combina reestruturação cognitiva, que busca modificar crenças distorcidas sobre si, o mundo e o futuro, com componentes comportamentais, como a exposição gradual e a ativação comportamental, esta última voltada a incentivar o paciente a retomar, passo a passo, atividades que gerem prazer, senso de realização ou conexão social, mesmo quando a motivação inicial é baixa.¹³ (**Figura 1**) Apesar do consenso sobre sua utilidade, as evidências que a sustentavam eram fragmentadas: vinham de metanálises isoladas ou revisões guarda-chuva, cada uma limitada a um transtorno específico ou a estudos com metodologias heterogêneas, o que dificultava comparações diretas entre diagnósticos.^{13,14,16,17}

Faltava, portanto, uma avaliação integrada e rigorosa que, usando critérios uniformes de extração de dados, avaliação de viés e técnicas metanalíticas consistentes, pudesse medir a eficácia e a aceitabilidade da TCC em múltiplos transtornos.¹⁰ Para suprir essa lacuna, um estudo publicado na *JAMA Psychiatry* em abril de 2025 realizou a maior

série unificada de metanálises sobre TCC já conduzida, incluindo apenas ensaios clínicos randomizados recentes e comparando não apenas os desfechos clínicos, mas também taxas de abandono entre os transtornos, um indicador essencial para a prática clínica, dada a sua relevância para a adesão e continuidade terapêutica.⁹



TCC: terapia cognitivo-comportamental.

Figura 1. Passos básicos da TCC: identificar e questionar pensamentos disfuncionais, reformular crenças, adotar novos comportamentos e revisar o progresso

Adaptada de: Ortiz N. Cognitive Behavioral Therapy (CBT Therapy): What it is & How it Works. 2025.¹⁰

O estudo reuniu 375 ensaios clínicos randomizados envolvendo 32.968 adultos diagnosticados por entrevistas clínicas estruturadas e tratados para 11 transtornos mentais: depressão maior, transtornos de pânico, ansiedade social, ansiedade generalizada, fobia específica, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), bulimia, transtorno de compulsão alimentar, esquizofrenia e transtorno bipolar (episódios depressivos e maníacos).⁹ O grupo controle variou entre os estudos: na maioria dos ensaios sobre ansiedade, TEPT, TOC e transtornos alimentares foi usada lista de espera, enquanto em depressão maior, bipolaridade

e psicoses predominou o tratamento usual, que corresponde ao cuidado oferecido no serviço de saúde local, podendo ir de nenhuma intervenção estruturada até farmacoterapia completa, fator que contribui para a heterogeneidade dos dados.^{9,10}

Os resultados chamam a atenção pelo tamanho de efeito: (**Figura 2**) para depressão maior, a TCC alcançou Hedges $g \approx 0,84$, considerado grande, e valores semelhantes foram observados em ansiedade generalizada (0,93), transtorno de pânico (0,86), ansiedade social (0,87), TOC (0,98), bulimia (0,97) e compulsão alimentar (0,89).⁹

Alguns quadros responderam ainda melhor: TEPT (1,27) e fobia específica (1,17) exibiram efeitos na faixa “muito grande”, reforçando que a TCC pode ser considerada um tratamento de primeira escolha, em casos leves a moderados.^{9,19-22} O contraste surge ao observar transtorno bipolar ($g \approx 0,31$ para depressão; 0,32 para mania) e esquizofrenia ($g \approx 0,43$):⁹ embora haja benefício, a magnitude é modesta, confirmando que nesses contextos a TCC não substitui os estabilizadores de humor ou antipsicóticos, mas agrega ganhos pontuais, por exemplo, na adesão, no manejo de sintomas residuais e na prevenção de recaídas.²³⁻²⁷

Outro dado de relevância prática é o número necessário para tratar (NNT), que variou de 2,5 a 5 para os transtornos de humor, ansiedade e alimentares, valores que indicam benefício clínico robusto e comparável ao de várias intervenções farmacológicas.^{9,28,29} Já para bipolaridade o NNT subiu para a faixa de 8 a 9, e para psicose chegou a aproximadamente 16, evidenciando a utilidade restrita nesses

quadros.⁹ A taxa de abandono da TCC foi geralmente baixa: cerca de 8% na fobia específica e em torno de 20% a 24% em TEPT.⁹ Para o clínico, isso sugere que a aceitação da TCC é boa na maioria das populações estudadas.⁹

Dessa forma, o conjunto de evidências respalda a TCC como tratamento de primeira escolha para depressão e quadros ansiosos, podendo ser indicada isoladamente em TEPT e fobia específica, quando não há necessidade imediata de farmacoterapia, e como adjuvante valioso em transtorno bipolar e esquizofrenia, para fortalecer a psicoeducação, adesão e manejo de sintomas residuais, evitando a expectativa irreal de substituir os fármacos de base.⁹ Para o psiquiatra que enfrenta barreiras de acesso à terapia presencial, vale lembrar que versões digitais da TCC, quando supervisionadas por profissionais de saúde, mostraram eficácia próxima à tradicional em depressão e ansiedade, sendo um recurso promissor, sobretudo em serviços públicos e regiões com escassez de psicoterapeutas especializados.³⁰⁻³³

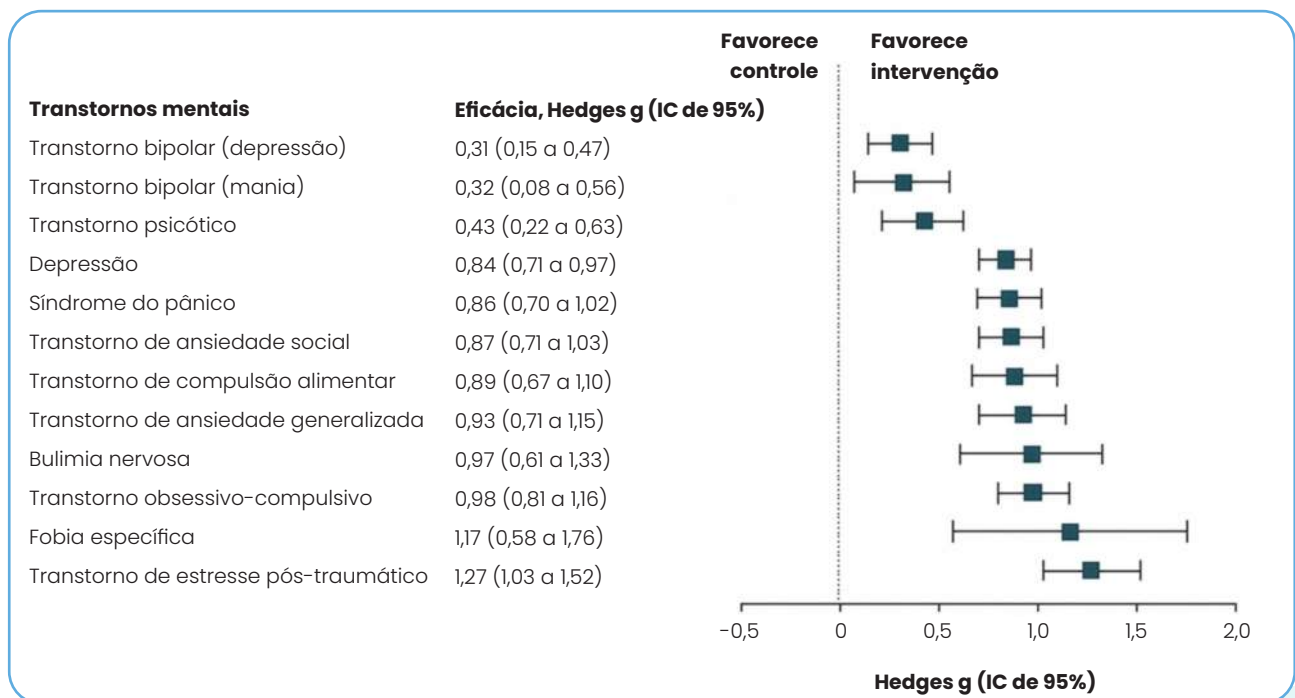


Figura 2. Tamanhos de efeito agrupados da terapia cognitivo-comportamental em comparação aos grupos controle em 11 transtornos mentais em adultos

Adaptada de: Cuijpers P, et al. JAMA Psychiatry. Jun 1 2025;82(6):563-571.⁹

Desse modo, a metanálise oferece parâmetros concretos para a conversa clínica: números como Hedges $g \approx 0,8$ em depressão versus $\approx 0,3$ em bipolaridade, ou NNT 3 versus NNT 9, ajudam a comunicar com clareza o que a TCC pode oferecer em cada contexto e favorecem decisões realmente compartilhadas.

No fim das contas, o ponto central para a prática é claro: integrar TCC e farmacoterapia não é apenas seguir diretrizes, mas aplicar evidências que sustentam sua robustez em transtornos de humor e ansiedade e seus benefícios adjuvantes, ainda que mais discretos, em quadros graves como esquizofrenia e bipolaridade.⁹ Cabe ao psiquiatra usar esses dados para alinhar expectativas, otimizar recursos e fortalecer a adesão, pilares de um cuidado mais efetivo e centrado no paciente.

Referências

1. Lam RW, Kennedy SH, Adams C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults: Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *Can J Psychiatry*. Sep 2024;69(9):641-667. doi:10.1177/07067437241245384
2. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018 Mar 14;20(2):doi:10.1111/bdi.12609
3. Vigod SN, Frey BN, Clark CT, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Perinatal Mood, Anxiety, and Related Disorders: Guide de pratique 2024 du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments pour le traitement des troubles de l'humeur, des troubles anxieux et des troubles connexes périnataux. *Can J Psychiatry*. Jun 2025;70(6):429-489. doi:10.1177/07067437241303031
4. National Collaborating Centre for Mental Health. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Bipolar Disorder: The NICE Guideline on the Assessment and Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Young People in Primary and Secondary Care. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists, 2014; 2014.
5. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2019; 2014.
6. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2018; 2019.
7. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*. Nov 1 2024;181(11):1024-1028. doi:10.1176/appi.ajp.24181010
8. Crone C, Fochtmann LJ, Attia E, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders. *Am J Psychiatry*. Feb 1 2023;180(2):167-171. doi:10.1176/appi.ajp.23180001
9. Cuijpers P, Harrer M, Miguel C, et al. Cognitive Behavior Therapy for Mental Disorders in Adults: A Unified Series of Meta-Analyses. *JAMA Psychiatry*. Jun 1 2025;82(6):563-571. doi:10.1001/jamapsychiatry.2025.0482
10. Cuijpers P, Miguel C, Papola D, Harrer M, Karyotaki E. From living systematic reviews to meta-analytical research domains. *Evid Based Ment Health*. Jul 19 2022;25(4):145-7. doi:10.1136/ebmental-2022-300509
11. O'Keefe S, Martin P, Target M, Midgley N. 'I Just Stopped Going': A Mixed Methods Investigation Into Types of Therapy Dropout in Adolescents With Depression. *Front Psychol*. 2019;10:75. doi:10.3389/fpsyg.2019.00075
12. Beck AT. Cognitive Therapy: Nature and Relation to Behavior Therapy - Republished Article. *Behav Ther*. Nov 2016;47(6):776-784. doi:10.1016/j.beth.2016.11.003
13. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res*. Oct 1 2012;36(5):427-440. doi:10.1007/s10608-012-9476-1
14. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. Jan 2006;26(1):17-31. doi:10.1016/j.cpr.2005.07.003
15. Beck JS, Fleming S. A Brief History of Aaron T. Beck, MD, and Cognitive Behavior Therapy. *Clin Psychol Eur*. 2021:e6701. vol. 2.
16. Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, Ioannidis JPA. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry*. Feb 2022;21(1):133-145. doi:10.1002/wps.20941
17. Barbui C, Purgato M, Abdulmalik J, et al. Efficacy of psychosocial interventions for mental health outcomes in low-income and middle-income countries: an umbrella review. *Lancet Psychiatry*. Feb 2020;7(2):162-172. doi:10.1016/s2215-0366(19)30511-5
18. Ortiz N. Cognitive Behavioral Therapy (CBT Therapy): What it is & How it Works. 2025. Disponível em: <https://www.claritychi.com/blog/cognitive-behavioral-therapy-cbt-therapy-what-it-is-and-how-it-works>.
19. Schaug JP, Möller L, Reinholt N, et al. Psychotherapy for adults with complex presentations of PTSD: a clinical guideline and five systematic reviews with meta-analyses. *BMJ Ment Health*. Apr 15 2025;28(1):doi:10.1136/bmjment-2024-301158
20. Öst LG, Enebrink P, Finnes A, et al. Cognitive behavior therapy for adult post-traumatic stress disorder in routine clinical care: A systematic review and meta-analysis. *Behav Res Ther*. Jul 2023;166:104323. doi:10.1016/j.brat.2023.104323
21. Wright SL, Karyotaki E, Sijbrandij M, et al. Efficacy of cognitive behavioral therapies with a trauma focus for posttraumatic stress disorder: An individual participant data meta-analysis. *J Consult Clin Psychol*. Jun 2025;93(6):401-426. doi:10.1037/ccp0000942
22. Trent ES, Storch EA. Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety Disorders. *Psychiatr Clin North Am*. Dec 2024;47(4):673-688. doi:10.1016/j.psc.2024.04.011
23. Malhi GS, Bell E, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Bipolar disorder summary. *Bipolar Disord*. Dec 2020;22(8):805-821. doi:10.1111/bdi.13036
24. Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Medical Journal of Australia*. 2018/03/01;208(4):doi:10.5694/mja17.00659
25. Chiang KJ, Tsai JC, Liu D, Lin CH, Chiu HL, Chou KR. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12(5):e0176849. doi:10.1371/journal.pone.0176849
26. Miklowitz DJ, Efthimiou O, Furukawa TA, et al. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder: A Systematic Review and Component Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. Feb 1 2021;78(2):141-150. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.2993
27. Mayer SF, Corcoran C, Kennedy L, Leucht S, Bighelli I. Cognitive behavioural therapy added to standard care for first-episode and recent-onset psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 12 2024;3(3):Cd015331. doi:10.1002/14651858.CD015331.pub2
28. McQuaid JR, Buelt A, Capaldi V, et al. The Management of Major Depressive Disorder: Synopsis of the 2022 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. Oct 2022;175(10):1440-1451. doi:10.7326/m22-1603
29. Neil-Sztramko SE, Levy A, Flint AJ, et al. Pharmacological treatment of anxiety in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. Jun 2025;12(6):421-432. doi:10.1016/s2215-0366(25)00100-2
30. Hedman-Lagerlöf E, Carlbring P, Svärdman F, Riper H, Cuijpers P, Andersson G. Therapist-supported Internet-based cognitive behaviour therapy yields similar effects as face-to-face therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. Jun 2023;22(2):305-314. doi:10.1002/wps.21088
31. Bakanaitė R, Bakanienė I, Kanyeredzi A. Long-Term Effectiveness of Internet-Based Versus Traditional Cognitive Behavioral Therapy Across Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Telemed J E Health*. Jul 16 2025;doi:10.1177/15305627251358855
32. Carlbring P, Andersson G, Cuijpers P, Riper H, Hedman-Lagerlöf E. Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders: an updated systematic review and meta-analysis. *Cogn Behav Ther*. Jan 2018;47(1):1-18. doi:10.1080/16506073.2017.1401115
33. Axelsson E, Andersson E, Ljótsson B, Björkander D, Hedman-Lagerlöf M, Hedman-Lagerlöf E. Effect of Internet vs Face-to-Face Cognitive Behavior Therapy for Health Anxiety: A Randomized Noninferiority Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. Sep 1 2020;77(9):915-924. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.0940

— Artigos — — satélites



Imagem ilustrativa

Do início ao fim do dia: sistemas de liberação prolongada do metilfenidato no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade



Prof. Dr. Rubens Wajnsztein – CRM-SP 36.527 | RQE 139.250 (Neurologia)

Neurologista da Infância e Adolescência. Professor Assistente de Neurologia da Faculdade de Medicina do ABC

O transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), com início típico na infância e impacto que pode atravessar toda a vida adulta, figura entre os quadros neuropsiquiátricos mais prevalentes e discutidos da atualidade.¹ Caracteriza-se por sintomas persistentes de desatenção, impulsividade e hiperatividade, com impacto funcional significativo.^{1,2} A prevalência estimada é de 8% em crianças e adolescentes e de 2,5% em adultos, sendo mais comum em meninos, com razão de 2:1.^{3,4}

No Brasil, dados populacionais mostram estimativas em crianças e adolescentes. A prevalência de TDAH-relatada pelos pais, TDAH-provável com base nos critérios DSM-5 e TDAH-pst (estimada pelo uso de psicoestimulantes) foi de 7,1%, 3,9% e 1,9%, respectivamente, e de até 4,59% em adultos, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados.^{5,6} Embora os sintomas de hiperatividade e impulsividade tendam a regredir com o tempo, quadros de

desatenção frequentemente persistem, levando à cronificação do transtorno em 50% a 70% dos casos.^{2,7-9}

A fisiopatologia do TDAH envolve uma complexa interação entre alterações neuroquímicas, disfunções em redes neurais específicas e desequilíbrios nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico.⁹ Evidências consistentes apontam comprometimento funcional em regiões como o córtex pré-frontal, os gânglios da base e o cerebelo, áreas fundamentais para o controle inibitório, o planejamento executivo e a regulação da atenção.^{9,10} A dopamina, por meio dos receptores D1 e D2, exerce papel central na motivação, flexibilidade cognitiva e controle comportamental.¹¹ Estudos de neuroimagem indicam aumento médio de 14% na densidade do transportador de dopamina (DAT) em indivíduos com TDAH, sugerindo redução da disponibilidade sináptica do neurotransmissor em regiões corticais críticas.¹²

Por sua vez, a noradrenalina atua sobre receptores α_2 e α_1 no córtex pré-frontal, contribuindo para o suporte da atenção sustentada e da memória de trabalho.¹³

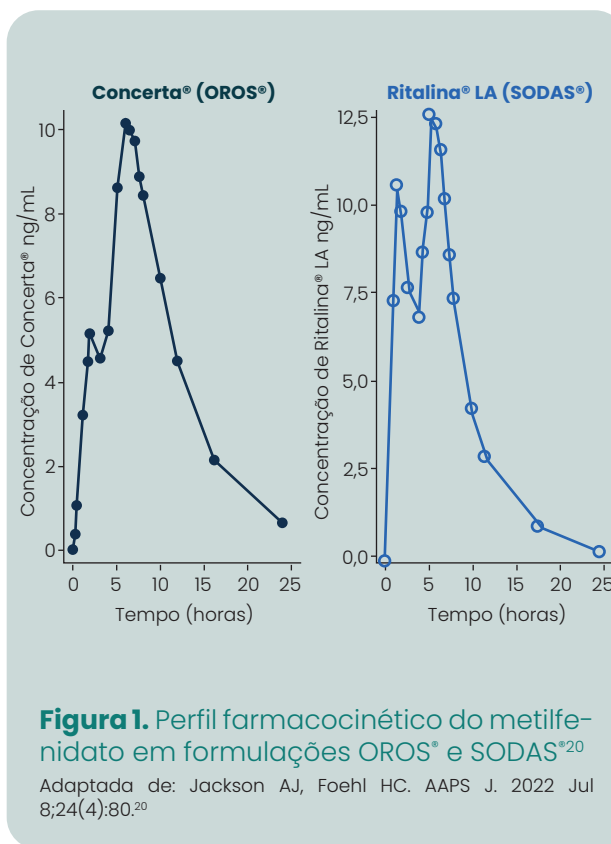
Diante desse cenário, os psicoestimulantes ocupam posição de destaque como primeira linha farmacológica no tratamento do TDAH em diferentes faixas etárias.^{2,14} Seu mecanismo de ação baseia-se na inibição dos transportadores de dopamina e noradrenalina, promovendo a restauração do tônus funcional das vias frontoestriatais.¹⁵ A eficácia clínica do metilfenidato (MPH) é amplamente respaldada por metanálises que apontam tamanhos de efeito elevados, consistentemente superiores aos observados com agentes não estimulantes.¹⁶ No entanto, os benefícios terapêuticos do MPH dependem não apenas do princípio ativo, mas também do perfil farmacocinético decorrente da tecnologia de liberação utilizada, aspecto que se tornou central nas estratégias atuais de individualização do tratamento do TDAH.¹⁷

Inicialmente disponíveis apenas em formulações de liberação imediata, os estimulantes como o MPH exigiam múltiplas administrações diárias devido à curta meia-vida, entre quatro e seis horas, o que trazia implicações práticas relevantes, como flutuações de efeito ao longo do dia, estigma pela necessidade de administração no ambiente escolar ou de trabalho, além de menor adesão ao tratamento.^{18,19} Como resposta a essas limitações, surgiram formulações de liberação prolongada, desenvolvidas com tecnologias capazes de simular o efeito terapêutico de duas ou mais doses diárias por meio de uma única dose, promovendo maior estabilidade plasmática, conveniência posológica e menor potencial de abuso.¹⁷

Entre essas inovações, duas tecnologias amplamente utilizadas na prática clínica são: o sistema OROS® (do inglês: *osmotic-controlled release oral delivery system*), presente na formulação do Concerta®, por exemplo, e o sistema SODAS® (do inglês: *spheroidal oral drug absorption system*), utilizado na Ritalina® LA.¹⁷ Contudo, embora ambas as tecnologias compartilhem o objetivo de prolongar o efeito terapêutico do MPH, seus mecanismos de liberação e perfis farmacocinéticos diferem de maneira significativa, característica que pode influenciar não apenas a duração da ação, mas também o momento de início dos efeitos e a resposta clínica individual.²⁰

O sistema OROS® foi pioneiro entre as formulações de liberação prolongada, representando um marco na farmacotecnologia do MPH.^{17,21} Lançado no início dos anos 2000, seu desenho combina uma fração de liberação imediata (22%) com uma liberação contínua e controlada (78%) mediada por uma bomba osmótica ativada no trato gastrointestinal, promovendo concentrações séricas ascendentes e sustentadas por até 12 horas.²² (**Figura 1**) O sistema SODAS® utiliza microesferas com dois tipos de revestimento: metade da dose é liberada de forma imediata, enquanto a outra metade é retardada por um polímero que se dissolve cerca de quatro horas depois, gerando um perfil bimodal com dois picos distintos de concentração plasmática.²³

A **figura 1** demonstra os perfis farmacocinéticos das formulações OROS® e SODAS® de liberação prolongada do MPH.²⁰



Compreender esses perfis permite ao médico antever tanto os momentos de maior eficácia quanto potenciais lacunas terapêuticas, como o fenômeno de “rebote” no fim do dia, mais comum em formulações de curta duração ou com liberação não contínua.¹⁹

Esse raciocínio motivou o desenvolvimento de estudos comparativos entre as tecnologias, incluindo dois ensaios clínicos randomizados que avaliaram diretamente as respostas clínicas ao MPH-OROS, comparado ao MPH-SODAS, em crianças com TDAH.^{24,25} Um dos estudos avaliou 36 crianças com TDAH, entre 6 e 12 anos de idade, em ambiente de sala de aula simulada, e mostrou que o MPH-SODAS proporcionou início de ação mais rápido, com melhora significativa nas primeiras horas do dia no desempenho em testes de matemática e nos escores da escala SKAMP (*Swanson, Kotkin, Agler, M-Flynn and Pelham Rating Scale*), utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas de TDAH em crianças, especialmente durante o período escolar.²⁴ Contudo, ao final do período escolar, o MPH-OROS demonstrou superioridade, com menor deterioração do comportamento e da *performance* acadêmica.²⁴ Esses achados foram corroborados por um segundo estudo randomizado, simples-cego e cruzado, que avaliou 54 crianças com o mesmo delineamento experimental.²⁵ Novamente, observou-se maior eficácia do MPH-SODAS nas primeiras horas após a administração e ação mais prolongada do sistema OROS ao final do dia. Entre 8 e 12 horas após a dose, o MPH-OROS promoveu reduções significativamente maiores nos escores SKAMP e maior número de acertos nos testes de matemática ($p=0,046$).²⁵

Avançando na comparação entre formulações de liberação prolongada, uma metanálise com mais de 2.000 participantes avaliou a eficácia de diferentes formulações de MPH, incluindo OROS® e SODAS®, e concluiu que não há superioridade clínica clara entre eles.²³ Foram analisados múltiplos desfechos clínicos e funcionais em crianças e adolescentes com TDAH, apontando eficácia semelhante entre os compostos, com variações discretas nos horários de pico de ação e duração do efeito.²³ Essas conclusões foram reforçadas por um estudo de simulação farmacocinética e farmacodinâmica que comparou os perfis clínicos esperados de OROS® e SODAS® ao longo do dia escolar, simulando 1.000 estudos com 40 sujeitos.²⁰ Foram utilizadas métricas como pAUC (área parcial sob a curva), refletindo a exposição ao fármaco em janelas específicas: 0-3 horas, 3-7 horas e 7-12 horas) e pAUEC (área parcial sob a curva do efeito clínico), revelando diferenças pequenas, com forte correlação entre concentração plasmática e resposta terapêutica (correlações >0,9).²⁰ Novamente, foi observado que ambas

as formulações garantem cobertura robusta durante o período escolar, com a MPH-SODAS tendendo a efeitos mais rápidos nas primeiras horas, enquanto o MPH-OROS apresentou ação mais prolongada no final do dia.²⁰

Ainda, um estudo também se propôs a comparar a adesão entre diferentes estratégias terapêuticas no manejo de TDAH e observou que os grupos tratados com MPH de liberação imediata e com outras formulações de liberação estendida apresentaram menor adesão em relação aos grupos tratados com MPH-OROS e à atomoxetina, sugerindo que a conveniência posológica e a estabilidade do efeito clínico podem influenciar de maneira significativa o engajamento ao tratamento em longo prazo.²⁶

Em suma, as duas formulações demonstram eficácia comparável, com vantagens específicas que variam conforme o perfil clínico e a rotina do paciente.^{15,20,23} O MPH-OROS, por ter sido a primeira formulação de liberação prolongada aprovada para o tratamento do TDAH, tornou-se referência, contudo novos sistemas foram desenvolvidos para ampliar o arsenal clínico.¹⁷

Diante dessas possibilidades, a escolha entre os sistemas OROS® e SODAS® deve ser tomada em diálogo com o paciente, ou seus responsáveis, considerando o padrão circadiano dos sintomas, as necessidades escolares, o histórico de resposta e a tolerabilidade, bem como a rotina familiar, uma vez que não há uma formulação universalmente superior.¹⁷



Imagem ilustrativa

Em termos práticos, alguns pacientes podem demandar maior eficácia clínica nas primeiras horas do dia, enquanto outros se beneficiam de uma cobertura mais prolongada no período da tarde, conforme suas demandas escolares, profissionais e familiares.²⁵ Nesse contexto, o avanço das formulações farmacológicas representa não apenas uma ampliação do arsenal terapêutico, mas uma oportunidade concreta de adaptar o tratamento às necessidades reais de cada paciente, um passo essencial na medicina personalizada.

Referências

1. Harpin VA. The effect of ADHD on the life of an individual, their family, and community from preschool to adult life. *Arch Dis Child*. 2005 Feb;90 Suppl 1(Suppl 1):i2-7.
2. Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019 Oct;144(4):e20192528.
3. Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, et al. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *J Affect Disord*. 2023 Oct 15;339:860-6.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
5. Arruda MA, Arruda R, Guidetti V, et al. Associated Factors of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis and Psychostimulant Use: A Nationwide Representative Study. *Pediatr Neurol*. 2022;128:45-51. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2021.11.008
6. Mattos P, Moraes CEF, Sichieri R, Hay P, Faraone SV, Appolinario JC. Adult ADHD Symptoms in a Large Metropolitan Area From Brazil: Prevalence and Associations with Psychiatric Comorbidity, Bullying, Sexual Abuse, and Quality of Life. *J Atten Disord*. 2024;28(7):1082-1091. doi:10.1177/10870547241229097.
7. Epstein JN, Loren RE. Changes in the Definition of ADHD in DSM-5: Subtle but Important. *Neuropsychiatry (London)*. 2013 Oct 1;3(5):455-8.
8. Children and Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (CHADD). ADHD Changes in Adulthood. Disponível em: <https://chadd.org/adhd-weekly/adhd-changes-in-adulthood/>. Acesso em: 25 jun. 2025.
9. Nikolaus S, Mamlins E, Giesel FL, et al. Monoaminergic hypo- or hyperfunction in adolescent and adult attention-deficit hyperactivity disorder? *Rev Neurosci*. 2021 Aug 9;33(4):347-64
10. Bayard F, Nymberg Thunell C, Abé C, et al. Distinct brain structure and behavior related to ADHD and conduct disorder traits. *Mol Psychiatry*. 2020 Nov;25(11):3020-33.
11. Cole DM, Oei NY, Soeter RP, et al. Dopamine-dependent architecture of cortico-subcortical network connectivity. *Cereb Cortex*. 2013 Jul;23(7):1509-16.
12. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, et al. Striatal dopamine transporter alterations in ADHD: pathophysiology or adaptation to psychostimulants? A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2012 Mar;169(3):264-72.
13. Berridge CW, Spencer RC. Differential cognitive actions of norepinephrine α_2 and α_1 receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Res*. 2016 Jun 15;1641(Pt B):189-96.
14. Tripp G, Wickens J. Reinforcement, dopamine and rodent models in drug development for ADHD. *Neurotherapeutics*. 2012 Jul;9(3):622-34.
15. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neurosci Biobehav Rev*. Apr 2018;87:255-70.
16. Wolraich ML, Doffing MA. Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs*. 2004;18(4):243-50.
17. Childress AC, Komolova M, Sallee FR. An update on the pharmacokinetic considerations in the treatment of ADHD with long-acting methylphenidate and amphetamine formulations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019 Nov;15(11):937-74.
18. Maldonado R. Comparison of the pharmacokinetics and clinical efficacy of new extended-release formulations of methylphenidate. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013 Aug;9(8):1001-14.
19. Patrick KS, Radke JL, Raymond JR, et al. Drug Regimen Individualization for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Guidance for Methylphenidate and Dexamethylphenidate Formulations. *Pharmacotherapy*. 2019 Jun;39(6):677-88.
20. Jackson AJ, Foehl HC. A Simulation Study of the Comparative Performance of Partial Area under the Curve (pAUC) and Partial Area under the Effect Curve (pAUEC) Metrics in Crossover Versus Replicated Crossover Bioequivalence Studies for Concerta and Ritalin LA. *AAPS J*. 2022;24(4):80.
21. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, controlled trial of oros methylphenidate once a day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2001 Oct;108(4):883-92.
22. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of a new once-a-day formulation of methylphenidate for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: proof-of-concept and proof-of-product studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Feb;60(2):204-11.
23. Coghill D, Banaschewski T, Zuddas A, et al. Long-acting methylphenidate formulations in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of head-to-head studies. *BMC Psychiatry*. 2013 Sep 27;13:237.
24. Lopez F, Silva R, Pestreich L, Muniz R. Comparative efficacy of two once daily methylphenidate formulations (Ritalin LA and Concerta) and placebo in children with attention deficit hyperactivity disorder across the school day. *Paediatr Drugs*. 2003;5(8):545-55.
25. Silva R, Muniz R, Pestreich LK, et al. Efficacy of two long-acting methylphenidate formulations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder in a laboratory classroom setting. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005 Aug;15(4):637-54.
26. Roh H, Kim B. A Brief Replication Study Comparing Stimulants and Non-Stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment with a Focus on the Compliance, Efficacy, and Satisfaction. *Soa Chongsomyon Chongsin Uihak*. 2021 Jan 1;32(1):10-6.



#TDAH ALÉM DOS RÓTULOS

O TDAH, muitas vezes, é rotulado erroneamente. A **desatenção** pode ser confundida com descaço ou mera distração. A **impulsividade**, uma escolha pessoal. E a **hiperatividade**, um acúmulo de energia. Por isso, nossa proposta é desmitificar o TDAH, conscientizando a população sobre os sintomas e prejuízos.¹



Vamos juntos nessa campanha!

Acesse o site da Celleria Farma e acompanhe o nosso blog Minha Saúde com conteúdos novos todo mês.



Referência bibliográfica: 1. ABDA. Associação Brasileira do Déficit de Atenção. O que é TDAH. Acesso em: fevereiro de 2022. Disponível em: <https://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/>.

5000000634 – Janeiro/2026.

 **celleria
farma**
Sua saúde, nossa inspiração



Novos horizontes no entendimento e manejo do TDAH

Texto baseado na palestra promovida pela Takeda e ministrada por Dr. Luiz Dieckmann (CRM-SP 133.853, RQE 38.659 – Psiquiatria) e Dr. Michel Haddad (CRM-SP 145.096, RQE 51.131 – Psiquiatria) durante o evento Masterclass de Atualização Terapêutica 2024.

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por padrões persistentes de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade que interferem no funcionamento e no desenvolvimento dos indivíduos afetados.^{1,2} Segundo o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais*, 5ª edição (DSM-5), da Associação Americana de Psiquiatria, o TDAH é uma das condições psiquiátricas mais comuns na infância, mas também pode persistir na vida adulta, impactando a qualidade de vida e o desempenho funcional dos pacientes.²

A prevalência do TDAH varia entre diferentes faixas etárias com aproximadamente 7,6% das crianças em idade escolar e 5,6% dos adolescentes sendo diagnosticados com TDAH.³ Já entre os adultos, estima-se que a prevalência seja de 6,76% para adultos com sintomas, com 2,58% deles apresentando sintomas persistentes desde a infância.⁴ O TDAH é influenciado por uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais.¹ Estudos de neuroimagem têm identificado anormalidades em regiões específicas do cérebro, como o córtex pré-frontal e o córtex parietal, que são responsáveis por funções como atenção, controle inibitório e orientação da atenção.¹ Além disso, os neurotransmissores catecolaminérgicos,

como a dopamina (DA) e a norepinefrina (NE), desempenham um papel crucial na regulação dessas regiões encefálicas, sendo a desregulação desses neurotransmissores uma característica marcante do TDAH.^{1,5}

As comorbidades psiquiátricas, como transtornos de ansiedade, depressão, transtorno bipolar e transtornos por uso de substâncias, estão frequentemente associadas ao TDAH.⁶ Estima-se que pelo menos 80% dos indivíduos com TDAH tenham, ao menos, uma condição mental comórbida ao longo da vida.⁷ Na infância, a comorbidade está associada a maior gravidade dos sintomas de TDAH, maiores comprometimentos cognitivos e funcionais e resposta a intervenções e um prognóstico geral mais pobre.⁸⁻¹⁰ Em adultos, as comorbidades podem agravar os sintomas do TDAH e levar a piores desfechos, como morte prematura e maior risco de suicídio.¹¹⁻¹⁴

O tratamento do TDAH é multifacetado, envolvendo intervenções psicossociais e farmacológicas.¹ O manejo envolvendo a escolha entre diferentes fármacos estimulantes e não estimulantes deve considerar a idade do paciente, comorbidades psiquiátricas, psicológicas e médicas, bem como a história clínica e outros fatores contextuais.¹

No entanto, as diretrizes da Aliança Canadense de Recursos para TDAH, do Canadá, e do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados, do Reino Unido, recomendam como tratamentos farmacológicos de primeira linha para o TDAH os fármacos psicoestimulantes como o metilfenidato e as anfetaminas.^{15,16} Os psicoestimulantes agem principalmente modulando os níveis de DA e NE centrais, de maneira a aumentar a disponibilidade de DA e NE na fenda sináptica, melhorando os sintomas característicos do TDAH.⁵

A rápida e alta ocupação do transportador de dopamina (DAT) por estimulantes pode induzir euforia e levar ao uso abusivo, enquanto uma ocupação mais lenta e em menor grau está associada a efeitos terapêuticos no TDAH, com baixo risco de abuso.⁵ Assim, as propriedades farmacocinéticas dos estimulantes, como a taxa de ocupação do DAT, são tão cruciais quanto seus mecanismos farmacodinâmicos na determinação de seus efeitos, sendo preferível, em pacientes com TDAH, manter uma elevação

gradual e constante dos níveis do fármaco para promover um padrão tônico de liberação de DA.⁵

A lisdexanfetamina (LDX), a única anfetamina disponível para tratamento do TDAH no Brasil, é um pró-fármaco que, após a administração oral, é absorvido rapidamente no intestino delgado e convertido em d-anfetamina e lisina no citosol dos eritrócitos por meio de hidrólise enzimática.¹⁷ Essa conversão lenta e controlada permite uma liberação prolongada do medicamento, o que é particularmente útil para pacientes que necessitam de controle sintomático ao longo do dia.¹⁸ Estudos clínicos demonstram que a LDX é eficaz no tratamento de crianças, adolescentes e adultos com TDAH, sendo geralmente bem tolerada e associada a menor incidência de abuso, em comparação com outras anfetaminas.^{19,20} Dessa forma, a LDX é considerada uma opção de primeira linha em muitas diretrizes internacionais para o tratamento do TDAH, especialmente em casos em que se busca efeito terapêutico prolongado.^{15,16}

Um estudo abrangente de metanálise que incluiu 133 ensaios clínicos randomizados duplos-cegos, envolvendo mais de 18 mil crianças, adolescentes e adultos, demonstrou que, apesar de todos os medicamentos incluídos terem sido superiores ao placebo para sintomas de TDAH, em crianças e adolescentes, as anfetaminas mostraram maior eficácia, em comparação com o metilfenidato e a atomoxetina.²¹

Por outro lado, o metilfenidato apresentou melhor tolerabilidade em crianças e adolescentes, em comparação com as anfetaminas.²¹ Em adultos, as anfetaminas, o metilfenidato, a bupropiona e a atomoxetina foram mais eficazes que o placebo, no entanto as anfetaminas foram os únicos fármacos com melhor aceitabilidade do que o placebo.²¹ Por fim, os autores destacam como recomendação clínica que, apesar de as anfetaminas terem sido mais eficazes em crianças e adolescentes, considerando a tolerabilidade nas diversas populações, os resultados apoiam o uso de metilfenidato em crianças e adolescentes, e das anfetaminas em adultos, como a primeira escolha farmacológica para o TDAH.²¹



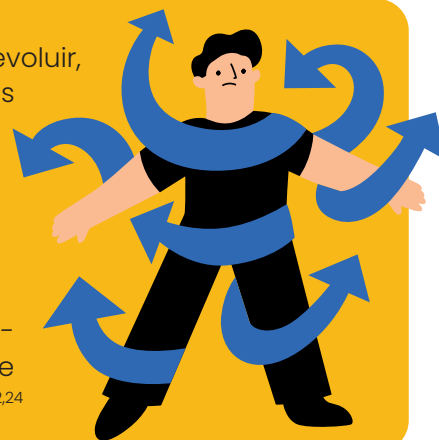
A eficácia, a tolerabilidade e a aceitabilidade dos psicoestimulantes também foram avaliadas em um estudo comparativo envolvendo adultos com TDAH, em que os autores observaram que a LDX apresentou efeito considerável na redução dos sintomas, enquanto os sais mistos de anfetamina e o metilfenidato reduziram os sintomas de forma moderada, em comparação com o placebo.²² Esses resultados sugerem que a LDX possui o maior tamanho de efeito e um potencial promissor no tratamento de adultos com TDAH.²² Contudo, o tratamento farmacológico do TDAH, principalmente com psicoestimulantes, foi associado a menos hospitalizações por morbidade psiquiátrica e não psiquiátrica e menor

comportamento suicida, destacando-se a importância do manejo desse transtorno com os fármacos psicoestimulantes.²³

Outros fármacos como a atomoxetina, um dos principais não psicoestimulantes utilizados no tratamento do TDAH, também demonstraram eficácia, embora com menor impacto na melhora dos sintomas, em comparação aos psicoestimulantes.²¹ Ainda, a guanfacina e a clonidina, outros não psicoestimulantes, são frequentemente usadas como terapias adjuvantes para pacientes que não respondem adequadamente aos psicoestimulantes ou que apresentam intolerância a esses medicamentos.²⁴

Em suma, o tratamento farmacológico do TDAH continua a evoluir, com avanços significativos na compreensão dos mecanismos de ação dos medicamentos e na otimização das terapias disponíveis. A escolha do tratamento deve ser individualizada, levando em consideração as características clínicas do paciente, a resposta ao tratamento e a tolerabilidade dos medicamentos.^{21,22,24}

Os psicoestimulantes continuam a ser a pedra angular do tratamento do TDAH, oferecendo uma opção eficaz e geralmente bem tolerada para o manejo dos sintomas ao longo do dia.^{21,22,24}



Referências

1. S.V. Faraone, M.A. Bellgrove, I. Brikell, S. Cortese, C.A. Hartman, C. Hollis, J.H. Newcorn, A. Philipson, G.V. Polanczyk, K. Rubia, M.H. Sibley, J.K. Buitelaar, Attention-deficit/hyperactivity disorder, *Nat Rev Dis Primers* 10(1) (2024) 11.
2. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed, American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
3. N. Salari, H. Ghasemi, N. Abdoli, A. Rahmani, M.H. Shiri, A.H. Hashemian, H. Akbari, M. Mohammadi, The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis, *Ital J Pediatr* 49(1) (2023) 48.
4. P. Song, M. Zha, Q. Yang, Y. Zhang, X. Li, I. Rudan, The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis, *J Glob Health* 11 (2021) 04009.
5. S.M. Stahl, *Psicofarmacologia Clínica – Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*, 5ª edição ed, Guanabara Koogan 2022.
6. S. Gnanavel, P. Sharma, P. Kaushal, S. Hussain, Attention deficit hyperactivity disorder and comorbidity: A review of literature, *World J Clin Cases* 7(17) (2019) 2420-2426.
7. M.A. Katzman, T.S. Bilkey, P.R. Chokka, A. Fallu, L.J. Klassen, Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach, *BMC Psychiatry* 17(1) (2017) 302.
8. K.M. Antshel, Y. Zhang-James, K.E. Wagner, A. Ledesma, S.V. Faraone, An update on the comorbidity of ADHD and ASD: a focus on clinical management, *Expert Rev Neurother* 16(3) (2016) 279-93.
9. M. Elwin, T. Elvin, J.O. Larsson, Symptoms and level of functioning related to comorbidity in children and adolescents with ADHD: a cross-sectional registry study, *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 14 (2020) 30.
10. L. Reale, B. Bartoli, M. Cartabia, M. Zanetti, M.A. Costantino, M.P. Canevini, C. Termine, M. Bonati, L.A. Group, Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 26(12) (2017) 1443-1457.
11. L. Chen, E. Mittendorfer-Rutz, E. Björkenstam, S. Rahman, K. Gustafsson, H. Taipale, A. Tanskanen, L. Ekselius, M. Helgesson, Risk Factors for Disability Pension among Young Adults Diagnosed with Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Adulthood, *J Atten Disord* 26(5) (2022) 723-734.
12. A.D.P. Mak, S. Lee, N.A. Sampson, Y. Albor, J. Alonso, R.P. Auerbach, H. Baumeister, C. Benjet, R. Bruffaerts, P. Cuijpers, D.D. Ebert, R.A. Gutierrez-Garcia, P. Hasking, C. Lapsley, C. Lochner, R.C. Kessler, ADHD Comorbidity Structure and Impairment: Results of the WHO World Mental Health Surveys International College Student Project (WMH-ICS), *J Atten Disord* 26(8) (2022) 1078-1096.
13. A. Stickley, H. Tachimori, Y. Inoue, T. Shinkai, R. Yoshimura, J. Nakamura, G. Morita, S. Nishii, Y. Tokutsu, Y. Otsuka, K. Egashira, M. Inoue, T. Kubo, H. Tesen, N. Takashima, H. Tominaga, A. Koyanagi, Y. Kamio, Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and suicidal behavior in adult psychiatric outpatients, *Psychiatry Clin Neurosci* 72(9) (2018) 713-722.
14. S. Sun, R. Kujala-Halkola, S.V. Faraone, B.M. D'Onofrio, S. Dalsgaard, Z. Chang, H. Larsson, Association of Psychiatric Comorbidity With the Risk of Premature Death Among Children and Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *JAMA Psychiatry* 76(11) (2019) 1141-1149.
15. C.A.R. Alliance, Canadian ADHD Practice Guidelines. Disponível em: <https://adhdlearn.caddra.ca/wp-content/uploads/2022/08/Canadian-ADHD-Practice-Guidelines-4.1-January-6-2021.pdf> Acesso: 26.08.2024, 2020.
16. N.I.f.H.a.C. Excellence, Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management NICE guideline. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng87/resources/attention-deficit-hyperactivity-disorder-diagnosis-and-management-pdf-1837699732933>. Acesso: 26.08.2024, 2019.
17. J. Sharman, M. Pennick, Lisdexamfetamine prodrug activation by peptidase-mediated hydrolysis in the cytosol of red blood cells, *Neuropsychiatr Dis Treat* 10 (2014) 2275-80.
18. S.M. Krishnan, J.G. Stark, Multiple daily-dose pharmacokinetics of lisdexamfetamine dimesylate in healthy adult volunteers, *Curr Med Res Opin* 24(1) (2008) 33-40.
19. D.R. Jasinski, S. Krishnan, Abuse liability and safety of oral lisdexamfetamine dimesylate in individuals with a history of stimulant abuse, *Journal of Psychopharmacology* 23(4) (2009) 419-427.
20. D.J. Heal, S.L. Smith, J. Gosden, D.J. Nutt, Amphetamine, past and present--a pharmacological and clinical perspective, *J Psychopharmacol* 27(6) (2013) 479-96.
21. S. Cortese, N. Adamo, C. Del Giovane, C. Mohr-Jensen, A.J. Hayes, S. Carucci, L.Z. Atkinson, L. Tessari, T. Banaschewski, D. Coghill, C. Hollis, E. Simonoff, A. Zuddas, C. Barbui, M. Purgato, H.C. Steinhausen, F. Shokraneh, J. Xia, A. Cipriani, Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis, *Lancet Psychiatry* 5(9) (2018) 727-738.
22. M. Stuhc, P. Lukić, I. Locatelli, Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis, *Ann Pharmacother* 53(2) (2019) 121-133.
23. H. Taipale, J. Bergström, K. Gêmes, A. Tanskanen, L. Ekselius, E. Mittendorfer-Rutz, M. Helgesson, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Medications and Work Disability and Mental Health Outcomes, *JAMA Netw Open* 7(3) (2024) e242859.
24. J.H. Newcorn, B. Krone, R.W. Dittmann, Nonstimulant Treatments for ADHD, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 31(3) (2022) 417-435.



O paciente em primeiro lugar

SEGURANÇA E EFICÁCIA NO TRATAMENTO DO TDAH E DO TCA^{1,2}

Venvanse® e Juneve®
A dose de titulação inicial.^{1,2}



30 mg/dia¹



50 mg/dia¹

Venvanse® e Juneve®
Se necessário, a dose pode ser aumentada em 20 mg, em intervalos semanais.^{1,2}



70 mg/dia¹

Venvanse® e Juneve®
A titulação da dose até a obtenção da dose ótima deve ser guiada pelos resultados clínicos, não ultrapassando uma dose máxima de 70 mg/dia.^{1,2}


dimesilato de lisdexanfetamina

O tratamento com dimesilato de lisdexanfetamina, agora, com custo mais acessível para o paciente.³

Para informações completas, vide bula através do QR Code:



VENVANSE[®] (dimesilato de lisdexanfetamina)

Indicações: Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH): VENVANSE é indicado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH). VENVANSE deve ser usado como parte de um programa total de tratamento do TDAH, que pode incluir aconselhamento ou outras terapias. **Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA):** VENVANSE é indicado para o tratamento do TCA em adultos.

Contraindicações: VENVANSE é contraindicado em pacientes com: Arterioesclerose avançada; Doença cardiovascular sintomática; Hipertensão moderada a grave; Hipertireoidismo; Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiosincrasia a aminas simpatomiméticas; Glaucoma; Estados de agitação; Pacientes com histórico de abuso de drogas. Durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (podem ocorrer crises hipertensivas).

MS 1.0639.0304. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica. Data de atualização: 20/01/2025.**

Para informações completas, vide bula através do QR Code:



JUNEVE[®] (dimesilato de lisdexanfetamina)

Indicações: Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH): JUNEVE é indicado para o tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção / Hiperatividade (TDAH). JUNEVE deve ser usado como parte de um programa total de tratamento do TDAH, que pode incluir aconselhamento ou outras terapias. **Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA):** JUNEVE é indicado para o tratamento do TCA em adultos.

Contraindicações: JUNEVE é contraindicado em pacientes com: Arterioesclerose avançada; Doença cardiovascular sintomática; Hipertensão moderada a grave; Hipertireoidismo; Hipersensibilidade conhecida ou reação de idiosincrasia a aminas simpatomiméticas; Glaucoma; Estados de agitação; Pacientes com histórico de abuso de drogas. Durante ou dentro do prazo de 14 dias após a administração de inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (podem ocorrer crises hipertensivas).

MS 1.0639.0303. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. Atenção: Pode Causar Dependência Física ou Psíquica. Data de atualização: 26/02/2025.**

Takeda Distribuidora Ltda.

Para mais informações, conte com o nosso Serviço de Informações Médicas por meio do e-mail: medinfoilatam@takeda.com ou por meio de nossos representantes.

Proibida a reprodução por qualquer meio, tais como: gravação, captura de tela ou foto. Proibido encaminhamento por qualquer meio sem autorização expressa da Takeda.

Material destinado exclusivamente ao público médico prescritor.
Produzido em agosto de 2025 - C-APROM/BR/VEN/0085. SAP: 6519010.




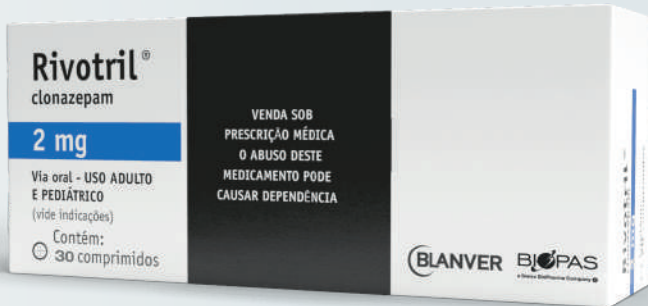
Rivotril® clonazepam¹

Distribuição exclusiva Biopas Brasil


Medicamento Referência desde 1974!

Ansiolítico e Anticonvulsivo¹

 70 anos de mercado²



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

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

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

BIOPAS

a Swiix BioPharma Company

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

Conheça mais sobre a Biopas em:

www.biopasgroup.com

Presente em toda a AMÉRICA LATINA



Referência:

1. Acesso à Bula: escaneie o código QR CODE ao lado, para acessar a Bula do Paciente e a Bula do Profissional de Saúde vigentes, diretamente do bulário eletrônico da ANVISA

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

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

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

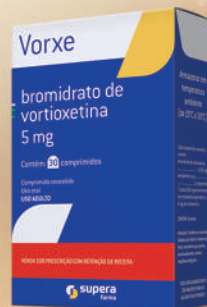
BIOPAS
a Swiix BioPharma Company

VORXE

vortioxetina

Eficaz ação **multimodal**.
Ampla recuperação **funcional**.^{1,3}

- Antidepressivo de última geração.²
- Melhora a **cognição**, restaurando as funções cerebrais prejudicadas pela depressão.²
- Comodidade posológica e custo acessível.^{2,6}



PARO AJUSTE
5 mg
60
COMP.
DE DOSES

Disponível em: 5mg c/ 30 e 60 comp., 15mg c/ 30 comp. e 20mg com 30 comp.

VORXE (bromidato de vortioxetina) - USO ORAL. USO ADULTO. APRESENTAÇÕES: embalagens com 10, 30 ou 60 comprimidos revestidos de 5 mg e embalagens com 30 comprimidos revestidos de 15 e 20 mg.
INDICAÇÕES: Indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior em adultos. **CONTRAINDICAÇÃO:** Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente da fórmula. Uso concomitante com inibidores de monoaminooxidase não-seletivos irreversíveis ou inibidores seletivos da MAO-A. **CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS:** Este medicamento não deve ser usado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista, categoria C de risco na gravidez; Uso contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite; vortioxetina não é recomendada para o tratamento da depressão em pacientes pediátricos (com menos de 18 anos de idade); Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento ou quando houver alteração da dose pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas. **REAÇÕES ADVERSAS:** Náusea, diminuição do apetite e tontura. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** IMAO irreversíveis não-seletivos, linezolida, moclobemida. **POSOLOGIA:** A dose inicial recomendada do Vorxe é de 10 mg de vortioxetina uma vez ao dia. Dependendo da reação individual do paciente, a dose pode ser aumentada até, no máximo, 20 mg/dia de vortioxetina ou reduzida a, no mínimo, 5 mg/dia de vortioxetina. Registrado por: Supera Farma Laboratórios S.A., Av. das Nações Unidas, 22.532, bloco 1 - Vila Almeida - São Paulo - SP - CNPJ: 43.312.503/0001-05 - Indústria Brasileira. Farm. Resp: Dra. Silmara S. C. Pinheiro - CRF-SP 37.843. Comercializado por: Supera RX Medicamentos Ltda. Extrema - MG. REGISTRO Nº 1.0372.0319. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. ANTES DE PRESCREVER, RECOMENDAMOS A LEITURA DA BULA COMPLETA PARA INFORMAÇÕES DETALHADAS SOBRE O PRODUTO.** Versão:01-24/10/2025.

Referências: 1) Bula do produto VORXE. 2) McIntyre, R. S., et al. (2014). The effects of vortioxetine on cognitive performance in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of three randomized controlled trials. International Journal of Neuropsychopharmacology, 17(10), 1557-1567. 3) Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The clinical relevance of functional outcomes in major depressive disorder: the role of vortioxetine. BMC Psychiatry. 2021;21(1):276. 4) Cumbo, E., Cumbo, S., Torregrossa, S., & Rizzo, M. (2020). Effectiveness of vortioxetine on depressive symptoms and cognitive functions in elderly patients with major depressive disorder: A retrospective study. Clinical Interventions in Aging, 15, 331-338. 5) Corbille, E., Hansen, T., & Jensen, J. B. (2019). Emotional blunting associated with antidepressant treatment: Results from a post hoc analysis of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine. CNS Spectrums, 24(5), 500-509. 6) Kairos ago/25

CONTRAINDICAÇÃO: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente da fórmula. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** IMAO irreversíveis não-seletivos.

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

Cód. PR001094 - Impressão Outubro/2025 - MATERIAL TÉCNICO-CIENTÍFICO DESTINADO AOS PROFISSIONAIS HABILITADOS À PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS.