



Manejo farmacológico do TDAH na presença de transtorno por uso de substâncias: o que as evidências atuais indicam

Depressão com características mistas: desafios diagnósticos, limites das diretrizes e evidências emergentes para o manejo clínico

Além da estabilização do humor: o que sabemos sobre o lítio e a glicemia

Artigos-satélites:

Avanços no manejo do TAG: a contribuição da agomelatina no alívio da ansiedade e das comorbidades associadas

Anamnese na Era Digital: até que ponto conhecer seu paciente é "stalkear"?

Em busca da resposta terapêutica: o desafio do embotamento emocional

15

Imagem ilustrativa



Aproveite tudo da família BIPP

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

Sumário

Manejo farmacológico do TDAH na presença de transtorno por uso de substâncias: o que as evidências atuais indicam

Pág. 4

Depressão com características mistas: desafios diagnósticos, limites das diretrizes e evidências emergentes para o manejo clínico

Pág. 10

Além da estabilização do humor: o que sabemos sobre o lítio e a glicemia

Pág. 15

Artigos-satélites:

Avanços no manejo do TAG: a contribuição da agomelatina no alívio da ansiedade e das comorbidades associadas

Pág. 23

Anamnese na Era Digital: até que ponto conhecer seu paciente é "stalkear"?

Pág. 28

Em busca da resposta terapêutica: o desafio do embotamento emocional

Pág. 33



Não deixe de conferir os cursos gratuitos da BIPPzine!

Nota editorial

Chegamos à 15ª edição da *BIPPzine* reafirmando o compromisso que orienta esta publicação desde sua criação: oferecer ao psiquiatra clínico conteúdos que articulem rigor científico, leitura crítica da evidência e aplicabilidade na prática cotidiana. Em um cenário marcado pela rápida produção de dados, por diretrizes frequentemente tensionadas por novos achados e pela crescente complexidade dos quadros atendidos na clínica, torna-se cada vez mais necessário resgatar a centralidade do julgamento clínico informado por boa ciência.

Nesta edição, reunimos três textos institucionais que dialogam diretamente com dilemas contemporâneos da psicofarmacologia e da psiquiatria clínica. O primeiro aborda o manejo farmacológico do TDAH na presença de transtorno por uso de substâncias, tema que desafia abordagens simplistas e exige uma leitura cuidadosa da evidência disponível, especialmente no que se refere ao equilíbrio entre eficácia, risco de abuso e impacto funcional. O segundo texto discute a depressão com características mistas, explorando os desafios diagnósticos, as zonas cinzentas das diretrizes e as evidências emergentes para o manejo clínico, em um campo ainda marcado por controvérsias conceituais e por implicações terapêuticas relevantes. Por fim, o terceiro artigo propõe uma reflexão crítica para além da estabilização do humor, examinando o que hoje se sabe sobre o lítio e a glicemia, tema de interesse crescente diante das preocupações metabólicas associadas ao tratamento de longo prazo. Ao reunir esses conteúdos, a *BIPPzine* busca contribuir para uma prática psiquiátrica que valorize a tradição da clínica fundamentada em evidências, a prudência terapêutica e a atualização contínua.

Desejamos a todos uma excelente leitura.

Michel Haddad e Luiz Dieckmann

bippzine 

SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 4, Nº 15 - 2026
ISSN (digital): 2965-2960 • ISSN (impressa): 2965-0313
DOI: 10.70473/Bipp15-26.2965-2960

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.*

19737_BIP_BRA_4_IPA




europa press®

©2026 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



Manejo farmacológico do TDAH na presença de transtorno por uso de substâncias: o que as evidências atuais indicam

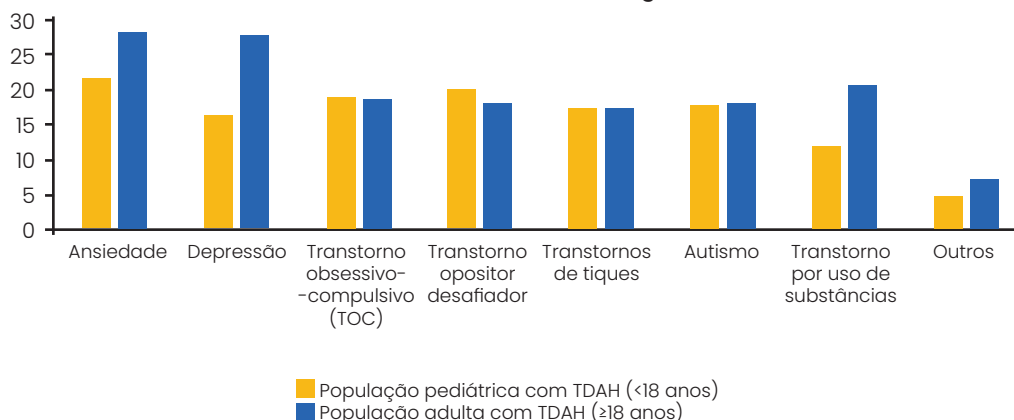
Baweja R, Waschbusch DA, Padilla FM, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Patterns and Association With Clinical Outcomes in Adolescents and Young Adults with Co-occurring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder. A Retrospective Analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Dezembro, 2025.

O transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por padrões persistentes de desatenção, hiperatividade e impulsividade que interferem no funcionamento e no bem-estar diário.¹⁻³ Embora historicamente associado à infância, evidências acumuladas indicam que o TDAH frequentemente persiste na adolescência e na vida adulta, com impacto substancial.^{4,5} Estimativas epidemiológicas sugerem uma prevalência global entre 2,5% e 6%, variando conforme os critérios diagnósticos e a faixa etária.^{6,7} Para além dos sintomas nucleares, o transtorno está associado a prejuízos educacionais,⁸ maior instabilidade ocupacional,^{9,10} dificuldades interpessoais^{8,11} e aumento do risco de comorbidades em saúde mental.^{8,11}

(**Figura 1**) Entre essas comorbidades, uma das mais clinicamente incapacitantes,¹²⁻¹⁴ especialmente na população adulta, é o transtorno por uso de substâncias (TUS), que amplia de forma significativa a carga clínica e impõe desafios adicionais à tomada de decisão terapêutica.¹²⁻¹⁴

O diagnóstico do TUS é baseado em um padrão persistente de consumo associado a prejuízo clínico significativo, podendo envolver múltiplas classes de substâncias, como álcool, cannabis, nicotina e estimulantes.^{11,15} A coexistência com o TDAH é frequente e clinicamente relevante: até metade dos indivíduos com TDAH pode desenvolver TUS ao longo da vida, enquanto cerca de um quinto dos pacientes com TUS preenche critérios para TDAH.^{16,17}

Taxa de comorbidade de TDAH ao longo das 7MM



7MM: *Seven Mental Disorders* (sete transtornos mentais).

Figura 1. Prevalência de comorbidades associadas ao TDAH, segundo levantamento do GlobalData, com taxas calculadas como média ponderada

Retirada de: <https://www.clinicaltrialsarena.com/analyst-comment/comorbidities-associated-with-adhd/>

Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) indicam que essa associação vai além da sobreposição clínica, apresentando uma base genética compartilhada e sugerindo um efeito causal da vulnerabilidade ao TDAH sobre o risco de TUS.¹⁸ Do ponto de vista clínico, essa comorbidade está associada ao início mais precoce do uso de substâncias,¹⁹ à progressão mais rápida para dependência,^{19,20} à maior frequência de uso múltiplo,¹³ ao maior número de internações,^{13,21} à pior adesão terapêutica e ao aumento do risco de ideação suicida e mortalidade.^{13,21}

Contudo, apesar da alta prevalência e do impacto clínico relevante dessa comorbidade, o manejo farmacológico do TDAH em indivíduos com TUS permanece controverso.²¹ Embora os estimulantes do sistema nervoso central, como metilfenidato e anfetaminas, sejam considerados tratamento de primeira linha para o TDAH pelas principais diretrizes médicas,^{22,23} com evidência robusta de eficácia sintomática e benefícios funcionais de longo prazo,^{24,25} na prática persistem preocupações relacionadas ao uso inadequado, ao desvio e à potencial exacerbação do uso de substâncias nessa população com TUS.^{21,26,27}

Diante desse desalinhamento entre diretrizes, evidência científica e prática clínica, uma análise retrospectiva de coorte, publicada em 2025, avaliou padrões de prescrição e desfechos clínicos em adolescentes e adultos jovens com TDAH, com e sem diagnóstico concomitante de TUS, utilizando dados do banco TriNetX dos Estados Unidos.²¹ O estudo incluiu aproximadamente 1,23 milhão de indivíduos entre 15 e 25 anos diagnosticados com TDAH entre 2007 e 2024, dos quais cerca de 23% apresentavam TUS concomitante.²¹ O objetivo central foi duplo: caracterizar diferenças nos padrões de prescrição de medicamentos para TDAH e avaliar a associação entre o tratamento farmacológico e desfechos clínicos relevantes ao longo de um ano, incluindo hospitalizações, atendimentos de emergência, overdoses, ideação suicida e mortalidade.²¹

Entre os indivíduos com TDAH e TUS, as substâncias mais frequentemente envolvidas foram nicotina (65%), cannabis (42%) e álcool (27%), refletindo padrões de uso típicos dessa faixa etária.^{21,28,29} Em comparação aos indivíduos com TDAH sem TUS, esse grupo apresentou maior carga de comorbidades psiquiátricas,²¹ incluindo transtornos do humor, ansiedade, transtornos psicóticos e transtornos de personalidade.²¹

Observou-se, ainda, maior utilização de serviços de emergência, internações hospitalares e cuidados psiquiátricos especializados, delineando um perfil clínico globalmente mais complexo, reforçando o TUS como um marcador de maior gravidade global.²¹

No que se refere aos padrões de prescrição, embora os estimulantes permanecessem a classe mais utilizada no tratamento do TDAH de forma geral, sua prescrição foi significativamente menos frequente entre indivíduos com TUS.²¹ (**Tabela 1**) No ano subsequente ao diagnóstico, cerca de 41% dos indivíduos com TDAH sem TUS receberam estimulantes, em comparação a 25% daqueles com TDAH e TUS, correspondendo a um risco relativo (RR) de 0,63 (IC de 95%: 0,62–0,63).²¹ Essa redução foi observada tanto para o metilfenidato quanto para as anfetaminas, sendo mais pronunciada para o metilfenidato, com taxas aproximadamente 26% menores no grupo com TUS.²¹ A lisdexanfetamina, apesar de seu perfil farmacológico diferenciado, também foi menos prescrita nesse grupo (7% vs. 11%).²¹ Curiosamente, os não estimulantes não compensaram essa lacuna: atomoxetina e bupropiona foram apenas modestamente menos prescritas, enquanto

guanfacina mostrou taxas semelhantes entre os grupos,²¹ sugerindo que houve uma redução global do tratamento farmacológico do TDAH após o diagnóstico de TUS, e não apenas uma substituição sistemática por alternativas consideradas mais seguras.²¹

A análise dos desfechos clínicos revelou benefícios clinicamente relevantes associados ao tratamento farmacológico do TDAH em indivíduos com TUS ao longo de um ano.²¹ A prescrição de qualquer medicação para TDAH associou-se a menores taxas de hospitalizações (RR=0,76), atendimentos de emergência (RR=0,74), overdoses acidentais (RR=0,81) e necessidade de intubação de emergência (RR=0,68), além de menor incidência de doenças transmissíveis pelo sangue e sexualmente transmissíveis.²¹

Em termos absolutos, esses achados corresponderam a reduções aproximadas de 4% nas hospitalizações e de 7% nos atendimentos de emergência.²¹ No domínio da saúde mental, o tratamento também se associou a menor risco de ideação ou tentativa de suicídio (RR = 0,82), embora acompanhado de maior utilização de serviços psiquiátricos, possivelmente refletindo maior engajamento terapêutico.²¹

Tabela 1. Padrões de prescrição em pacientes diagnosticados com TDAH com ou sem TUS

Classe de medicação	TDAH sem TUS ^a 244.394 ^b n (%)	TDAH com TUS 244.394 ^b n (%)	ARD ^c , %	RR (IC de 95%)
Estimulantes do SNC	99.032 (40,52)	62.258 (25,47)	-15,05	0,63 (0,62, 0,63)
Metilfenidato	32.786 (33,11)	18.429 (7,54)	-25,57	0,56 (0,55, 0,57)
Anfetamina	74.452 (30,46)	48.054 (19,66)	-10,80	0,65 (0,64, 0,65)
Lisdexanfetamina	26.322 (10,77)	16.629 (6,80)	-3,97	0,63 (0,62, 0,64)
Atomoxetina	11.235 (4,60)	8.986 (3,68)	-0,92	0,80 (0,78, 0,82)
Bupropiona	20.356 (8,33)	18.833 (7,71)	-0,62	0,93 (0,91, 0,94)
Guanfacina	6.529 (2,67)	6.772 (2,77)	+0,10	1,04 (1,00, 1,07)
Viloxazina	378 (0,15)	249 (0,10)	-0,05	0,66 (0,56, 0,77)

ARD: diferença absoluta de risco; **SNC:** sistema nervoso central; **RR:** risco relativo; **IC:** intervalo de confiança. ^aGrupo de referência. ^bO pareamento por escore de propensão foi utilizado para ajustar fatores demográficos e comorbidades psiquiátricas. ^cA diferença absoluta de risco (ARD) representa a diferença na proporção de pacientes com o desfecho entre os subgrupos "TDAH sem TUS" e "TDAH com TUS", expressa em pontos percentuais.

Retirada de: Baweja, R. 2025.²¹

Quando comparados diretamente, os estimulantes do sistema nervoso central apresentaram associações mais robustas do que os não estimulantes em múltiplos desfechos clínicos, sendo associados a menores taxas de hospitalização (RR=0,79), atendimentos de emergência (RR=0,86), overdoses acidentais (RR=0,76) e ideação suicida (RR=0,63), além de menor utilização de terapias farmacológicas para TUS, sem aumento correspondente da mortalidade.²¹ Em análises de sobrevida com acompanhamento de até cinco anos, o uso de medicação para TDAH esteve associado a uma redução aproximada de 30% no risco de mortalidade por todas as causas (aHR=0,70; IC de 95%: 0,65–0,75), sem diferença estatisticamente significativa entre estimulantes e não estimulantes.²¹ A consistência desses benefícios é ilustrada pelas curvas de sobrevida do estudo, que divergem precocemente e mantêm separação ao longo do tempo.²¹ (**Figura 2**)

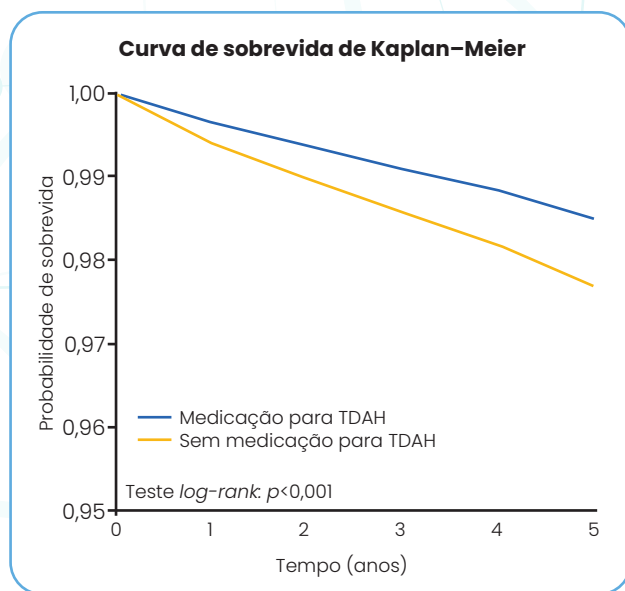


Figura 2. Curvas de sobrevida de Kaplan-Meier em até 5 anos em indivíduos com TDAH e transtorno por uso de substâncias, estratificados pelo uso de medicação para TDAH

Retirada de: Baweja, R. 2025.²¹

Apesar de as evidências apontarem benefícios consistentes do manejo farmacológico em pacientes com TDAH e TUS comórbido, os

autores observam que as prescrições de estimulantes diminuem substancialmente após o diagnóstico de TUS, sugerindo que, na prática clínica, preocupações com o uso inadequado e desvio tendem a se sobrepor aos benefícios do manejo farmacológico.²¹

Esse padrão contrasta com dados recentes sobre estimulantes de liberação prolongada e pró-fármacos, como a lisdexanfetamina, cujo perfil farmacocinético implica menor potencial de abuso.³⁰⁻³⁴ Por exemplo, em um estudo de coorte publicado em 2023,³⁰ envolvendo aproximadamente 14 mil indivíduos com transtorno por uso de estimulantes, a lisdexanfetamina foi o único fármaco associado simultaneamente à redução do risco de hospitalização por TUS (aHR = 0,82), de hospitalização ou morte por qualquer causa (aHR = 0,86) e de mortalidade geral (aHR = 0,43; IC de 95%: 0,24–0,77), sugerindo um perfil de risco-benefício mais favorável do que frequentemente assumido para essa classe terapêutica.³⁰

As conclusões discutidas pelos autores se alinham com outras evidências prospectivas de longo prazo.³⁵ Em um estudo publicado no *JAMA Psychiatry* em 2023, baseado no seguimento de até 16 anos do *Multimodal Treatment Study of ADHD* (MTA), não se observou associação entre tratamento estimulante na infância e na adolescência e maior risco de uso de substâncias na vida adulta.³⁵ Nem a duração cumulativa do tratamento, nem o uso contínuo se associaram a aumento significativo do consumo de álcool, cannabis, tabaco ou outras substâncias após ajuste rigoroso para confundidores dinâmicos.³⁵ Em conjunto, esses achados indicam que, em contextos selecionados, o balanço risco-benefício de estimulantes específicos pode ser mais favorável do que frequentemente assumido, em consonância com diretrizes que recomendam, quando indicado, o uso criterioso de formulações de liberação prolongada sob monitoramento rigoroso e integração com intervenções psicossociais.^{35,36}

Desse modo, os dados disponíveis indicam que os benefícios potenciais do tratamento farmacológico do TDAH, inclusive com estimulantes, tendem a superar os riscos presumidos em uma parcela significativa de pacientes com TUS, sobretudo quando se consideram desfechos clínicos relevantes, como hospitalização e mortalidade.^{21,35} A relutância persistente em prescrever estimulantes nesse contexto parece refletir mais preocupações históricas e percepções clínicas do que a evidência contemporânea.^{21,35} Para o psiquiatra, o desafio não reside em evitar riscos a qualquer custo, mas em ponderá-los à luz de dados concretos, considerando o uso criterioso de formulações com menor potencial de abuso, monitoramento adequado e integração com intervenções psicossociais.^{35,36}



Referências

1. 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*. May 2024;28(7):1082-1091. doi:10.1177/10870547241229097
2. Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2024 10:1. 2024-02-22;10(1)doi:10.1038/s41572-024-00495-0
3. Shafiullah S, Dhaneshwar S. Current Perspectives on Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Current Molecular Medicine*. 2025;25(3)doi:10.2174/1566524023666230522145950
4. Asherson P, Buitelaar J, Faraone SV, Rohde LA. Adult attention-deficit hyperactivity disorder: key conceptual issues. *Lancet Psychiatry*. Jun 2016;3(6):568-78. doi:10.1016/s2215-0366(16)30032-3
5. Baweja R, Mattison RE, Waxmonsky JG. Impact of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder on School Performance: What are the Effects of Medication? *Paediatr Drugs*. Dec 2015;17(6):459-77. doi:10.1007/s40272-015-0144-2
6. Faraone SV, Banaschewski T, Coghill D, et al. The World Federation of ADHD International Consensus Statement: 208 Evidence-based conclusions about the disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. Sep 2021;128:789-818. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.01.022
7. Staley BS, Robinson LR, Claussen AH, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis, Treatment, and Telehealth Use in Adults - National Center for Health Statistics Rapid Surveys System, United States, October-November 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Oct 10 2024;73(40):890-895. doi:10.15585/mmwr.mm7340a1
8. Fleming M, Fitton CA, Steiner MFC, et al. Educational and Health Outcomes of Children Treated for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *JAMA Pediatr*. Jul 3 2017;171(7):e170691. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0691
9. Jangmo A, Kuja-Halkola R, Pérez-Vigil A, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and occupational outcomes: The role of educational attainment, comorbid developmental disorders, and intellectual disability. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247724. doi:10.1371/journal.pone.0247724
10. Riglin L, Todd A, Blakey R, et al. Investigating young-adult social outcomes of attention deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*. Jan 25 2023;84(2):22m14379. doi:10.4088/jcp.22m14379
11. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.)*. 2022.
12. Hartman CA, Larsson H, Vos M, et al. Anxiety, mood, and substance use disorders in adult men and women with and without attention-deficit/hyperactivity disorder: A substantive and methodological overview. *Neurosci Biobehav Rev*. Aug 2023;151:105209. doi:10.1016/j.neubiorev.2023.105209
13. Moldekleiv CD, Lundervold AJ, Solberg BS, et al. Prevalence of substance use disorder in individuals with attention deficit/hyperactivity disorder: associations with sex and psychiatric comorbidity. *BMC Psychiatry*. Oct 7 2025;25(1):936. doi:10.1186/s12888-025-07305-1
14. Ottosen C, Petersen L, Larsen JT, Dalsgaard S. Gender Differences in Associations Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Mar 2016;55(3):227-34.e4. doi:10.1016/j.jaac.2015.12.010

15. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. Dec 2018;5(12):987–1012. doi:10.1016/s2215-0366(18)30337-7
16. Rohner H, Gaspar N, Philipsen A, Schulze M. Prevalence of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) among Substance Use Disorder (SUD) Populations: Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. Jan 10 2023;20(2) doi:10.3390/ijerph20021275
17. Taubin D, Wilson JC, Wilens TE. ADHD and Substance Use Disorders in Young People: Considerations for Evaluation, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. Jul 2022;31(3):515–530. doi:10.1016/j.chc.2022.01.005
18. Vilar-Ribó L, Sánchez-Mora C, Rovira P, et al. Genetic overlap and causality between substance use disorder and attention-deficit and hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. Apr 2021;186(3):140–150. doi:10.1002/ajmg.b.32827
19. Molina BSG, Howard AL, Swanson JM, et al. Substance use through adolescence into early adulthood after childhood-diagnosed ADHD: findings from the MTA longitudinal study. *J Child Psychol Psychiatry*. Jun 2018;59(6):692–702. doi:10.1111/jcpp.12855
20. Levy S, Katusic SK, Colligan RC, et al. Childhood ADHD and risk for substance dependence in adulthood: a longitudinal, population-based study. *PLoS One*. 2014;9(8):e105640. doi:10.1371/journal.pone.0105640
21. Baweja R, Waschbusch DA, Padilla FM, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Patterns and Association With Clinical Outcomes in Adolescents and Young Adults with Co-occurring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder: A Retrospective Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Dec 18 2025;doi:10.1016/j.jaac.2025.12.003
22. 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*. Oct 2019;144(4)doi:10.1542/peds.2019-2528
23. 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.
24. Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*. May-Jun 2016;21(3):192–206. doi:10.5863/1551-6776-21.3.192
25. Nazarova VA, Sokolov AV, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB. Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:1066988. doi:10.3389/fphar.2022.1066988
26. Barbuti M, Maiello M, Spera V, et al. Challenges of Treating ADHD with Comorbid Substance Use Disorder: Considerations for the Clinician. *J Clin Med*. Apr 24 2023;12(9)doi:10.3390/jcm12093096
27. Chamakalayil S, Strasser J, Vogel M, Brand S, Walter M, Dürsteler KM. Methylphenidate for Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in Adult Patients With Substance Use Disorders: Good Clinical Practice. *Front Psychiatry*. 2020;11:540837. doi:10.3389/fpsy.2020.540837
28. Degenhardt L, Stockings E, Patton G, Hall WD, Lynskey M. The increasing global health priority of substance use in young people. *Lancet Psychiatry*. Mar 2016;3(3):251–64. doi:10.1016/s2215-0366(15)00508-8
29. Degenhardt L, Bharat C, Glantz MD, et al. Association of Cohort and Individual Substance Use With Risk of Transitioning to Drug Use, Drug Use Disorder, and Remission From Disorder: Findings From the World Mental Health Surveys. *JAMA Psychiatry*. Jul 1 2019;76(7):708–720. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.0163
30. Hartikainen M, Taipale H, Tanskanen A, Mittendorfer-Rutz E, Lähteenvuo M, Tiihonen J. Association of Pharmacological Treatments and Hospitalization and Death in Individuals With Amphetamine Use Disorders in a Swedish Nationwide Cohort of 13 965 Patients. *JAMA Psychiatry*. Jan 1 2023;80(1):31–39. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.3788
31. Faraone SV, Upadhyaya HP. The effect of stimulant treatment for ADHD on later substance abuse and the potential for medication misuse, abuse, and diversion. *J Clin Psychiatry*. Nov 2007;68(11):e28. doi:10.4088/jcp.1107e28
32. Levin FR, Mariani JJ, Specker S, et al. Extended-Release Mixed Amphetamine Salts vs Placebo for Comorbid Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Cocaine Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. Jun 2015;72(6):593–602. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.41
33. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK, et al. Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Feb 2002;41(2 Suppl):26s–49s. doi:10.1097/00004583-200202001-00003
34. Parasrampur DA, Schoedel KA, Schuller R, et al. Assessment of pharmacokinetics and pharmacodynamic effects related to abuse potential of a unique oral osmotic-controlled extended-release methylphenidate formulation in humans. *J Clin Pharmacol*. Dec 2007;47(12):1476–88. doi:10.1177/0091270007308615
35. Molina BSG, Kennedy TM, Howard AL, et al. Association Between Stimulant Treatment and Substance Use Through Adolescence Into Early Adulthood. *JAMA Psychiatry*. Sep 1 2023;80(9):933–941. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.2157
36. Barbaresi WJ, Campbell L, Diekroger EA, et al. Society for Developmental and Behavioral Pediatrics Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents with Complex Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Dev Behav Pediatr*. Feb/Mar 2020;41 Suppl 2S:S35–s57. doi:10.1097/dbp.0000000000000770



Depressão com características mistas: desafios diagnósticos, limites das diretrizes e evidências emergentes para o manejo clínico

Villalón F, Philippi R, Mendoza F. Treatment of depressive episodes with mixed features: A systematic review and meta-analysis. General Hospital Psychiatry. Janeiro-Fevereiro 2026.

Episódios depressivos com características mistas representam uma apresentação clínica particularmente complexa dentro do espectro dos transtornos do humor.¹⁻³ Do ponto de vista diagnóstico, correspondem a episódios que preenchem critérios sindrômicos para depressão maior e apresentam, na maior parte dos dias, pelo menos três sintomas de polaridade

oposta (maníacos ou hipomaníacos), como aumento de energia, redução da necessidade de sono, fuga de ideias ou aumento da fala.^{1,3,4} Segundo o DSM-5-TR, esses sintomas não devem ser atribuíveis aos efeitos fisiológicos de substâncias e não atingem intensidade suficiente para caracterizar um episódio completo de mania ou hipomania.¹ (**Figura 1**)

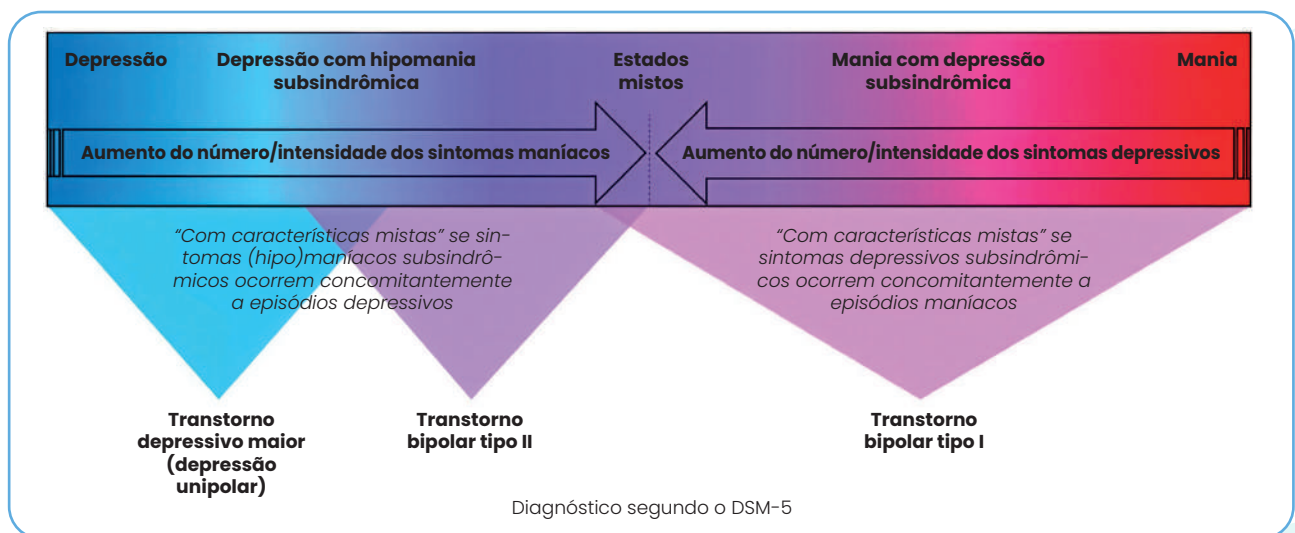


Figura 1. Representação esquemática do espectro dos transtornos do humor e sua classificação diagnóstica segundo o DSM-5

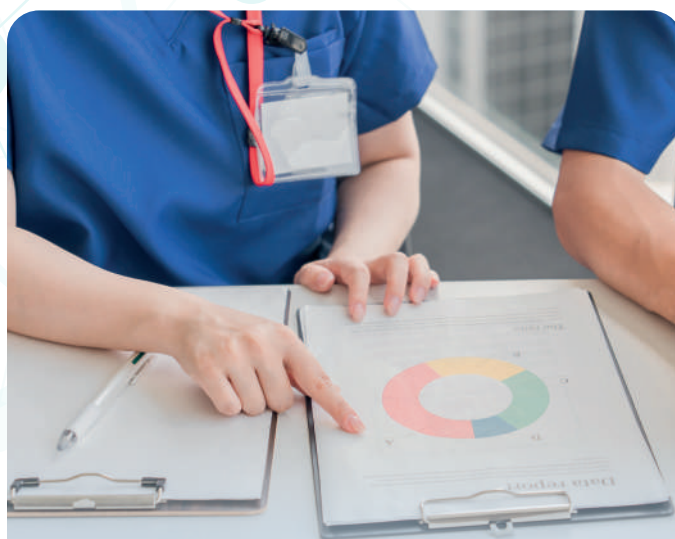
Retirada de: Stahl, SM. 2017.⁵

Do ponto de vista epidemiológico, o especificador de características mistas apresenta prevalência estimada entre 11,6%⁴ e 15,5%⁶ entre os episódios depressivos maiores, variando conforme os critérios diagnósticos e a metodologia adotada. Já em pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar, a ocorrência de sintomas mistos em episódios depressivos apresenta uma frequência de 32,8%,⁷ sendo quase duas vezes mais comum do que em pacientes com transtorno depressivo maior (18,1%).⁷ Essa apresentação tem importantes implicações clínicas, associando-se de forma consistente a maior gravidade do transtorno,³ incluindo início mais precoce do quadro,^{6,8} maior frequência de episódios,⁸ pior funcionamento psicossocial,⁶ maior risco de suicídio^{6,8,9} e maior carga de comorbidades psiquiátricas e médicas,^{6,8} como abuso de substâncias,^{8,9} e doenças cardiovasculares.⁹

Um fator adicional que aumenta a complexidade do manejo dos pacientes com esse especificador é a frequente confusão entre episódios depressivos com características mistas e a depressão unipolar.³ Essa classificação incorreta tem implicações clínicas relevantes, uma vez que o tratamento inicial frequentemente envolve antidepressivos, particularmente inibidores seletivos da recaptação de serotonina.^{10,11} Nesse contexto, o uso de antidepressivos associa-se a aumento significativo do risco de virada de polaridade,¹⁰ com razões de risco que podem atingir 2,83,¹⁰ além de maior frequência de ciclagem rápida,¹¹ intensificação de sintomas mistos^{12,13} e elevação do risco suicida.¹⁴

Contudo, apesar da relevância clínica dos episódios depressivos com características mistas, as diretrizes disponíveis ainda oferecem orientações parcialmente indiretas e apoiadas em evidência limitada.³ O CANMAT/ISBD, por exemplo, não estabelece agentes de primeira linha para esse quadro devido à falta de evidências robustas e propõe recomendações por níveis com prudência.^{15,16} De forma semelhante, o RANZCP afirma que, diante da escassez de

evidências, nenhum agente pode ser recomendado com alto grau de confiança para o manejo de estados mistos, orientando que a base da farmacoterapia nesses casos seja a estabilização do humor por meio de agentes com propriedades antidepressivas e antimaníacas, destacando lítio, valproato e quetiapina como pilares terapêuticos.¹⁷ Na prática, isso se traduz em variações entre diretrizes e ausência de um algoritmo específico e robusto para esse manejo.¹⁸⁻²¹



Visando preencher essa lacuna de evidências, em 2026 foi publicada uma metanálise focada no manejo de episódios depressivos com características mistas em pacientes diagnosticados com transtorno bipolar.³ O trabalho incluiu 22 estudos, dos quais seis eram ensaios clínicos randomizados, totalizando 3.525 participantes.³ Entre os RCTs, o efeito global observado para antipsicóticos foi moderado (SMD=-0,69), com baixa heterogeneidade ($I^2=0\%$), enquanto estudos não randomizados envolvendo antipsicóticos apresentaram efeito de magnitude semelhante (SMD=-0,55), porém com heterogeneidade substancialmente maior ($I^2=81,7\%$) (**Figura 2**), sugerindo maior variabilidade metodológica e clínica nesses desenhos experimentais.³

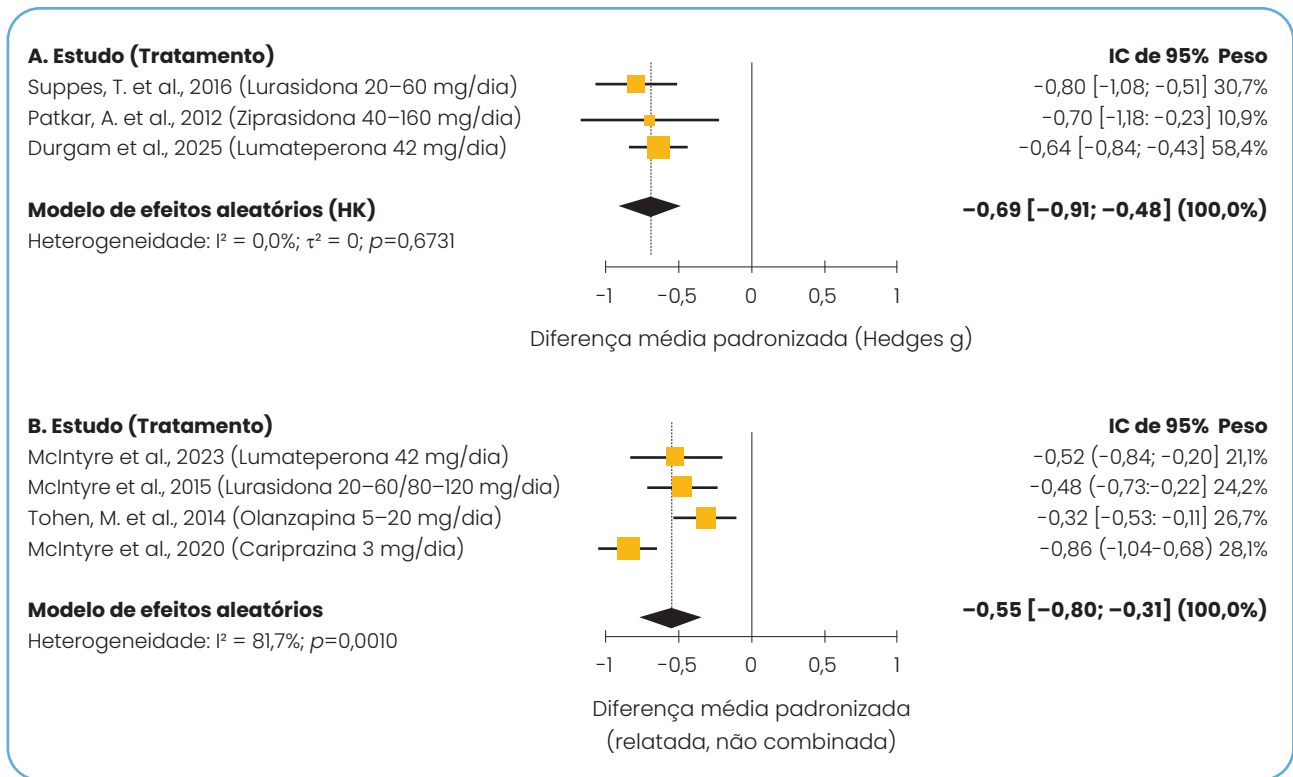


Figura 2. Metanálise dos tamanhos de efeito padronizados (SMD) com intervalos de confiança de 95% comparando tratamentos ativos versus placebo em episódios depressivos com características mistas. **(A)** Ensaios clínicos randomizados (RCTs) com antipsicóticos. **(B)** Estudos não randomizados com antipsicóticos

Adaptada de: Villalón, F. 2026.³

Quando analisados individualmente, dois fármacos se destacaram por seus tamanhos de efeito e por um perfil metodológico mais consistente entre os RCTs disponíveis: a lurasidona demonstrou redução significativa da gravidade depressiva em comparação ao placebo, com diferença média ajustada de -7,5 pontos na escala MADRS e tamanho de efeito padronizado de -0,80, enquanto a ziprasidona apresentou diferença média de -5,4 pontos e SMD de -0,70.³ A lumateperona também mostrou efeito antidepressivo estatisticamente significativo, embora de magnitude moderada, com SMD de -0,64.³ Em contraste, intervenções não antipsicóticas avaliadas em ensaios randomizados, como o uso adjunto de celecoxibe ou a estimulação magnética transcraniana em padrão *theta-burst*, não se mostraram superiores ao placebo.³ Já a inclusão de estudos secundários (análises *post hoc*, estudos agrupados e desenhos quase-experimentais) sugeriu

benefícios para outros antipsicóticos, como olanzapina, asenapina e cariprazina, porém com maior heterogeneidade e risco de viés, além de tamanhos de efeito menores e menos consistentes.³

No que se refere à orientação clínica disponível atualmente, as recomendações refletem a heterogeneidade e as limitações da base de evidências existente.³ Apesar da presença de diretrizes para depressão unipolar, depressão bipolar e mania bipolar, ainda não se estabeleceu um consenso específico e estratificado para o tratamento farmacológico de episódios depressivos com características mistas em documentos como CANMAT^{15,16} e RANZCP.^{3,17} Essa lacuna decorre, em grande parte, da escassez de ensaios clínicos randomizados desenhados especificamente para esse fenótipo e da heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis.¹⁵⁻¹⁷

Na tentativa de suprir essa limitação, uma diretriz baseada em consenso de especialistas, publicada pela Universidade de Cambridge em 2017, propôs os antipsicóticos atípicos como eixo central do manejo farmacológico da depressão com características mistas, ainda que reconhecendo as fragilidades do corpo de evidências disponível.⁵ (Figura 3)

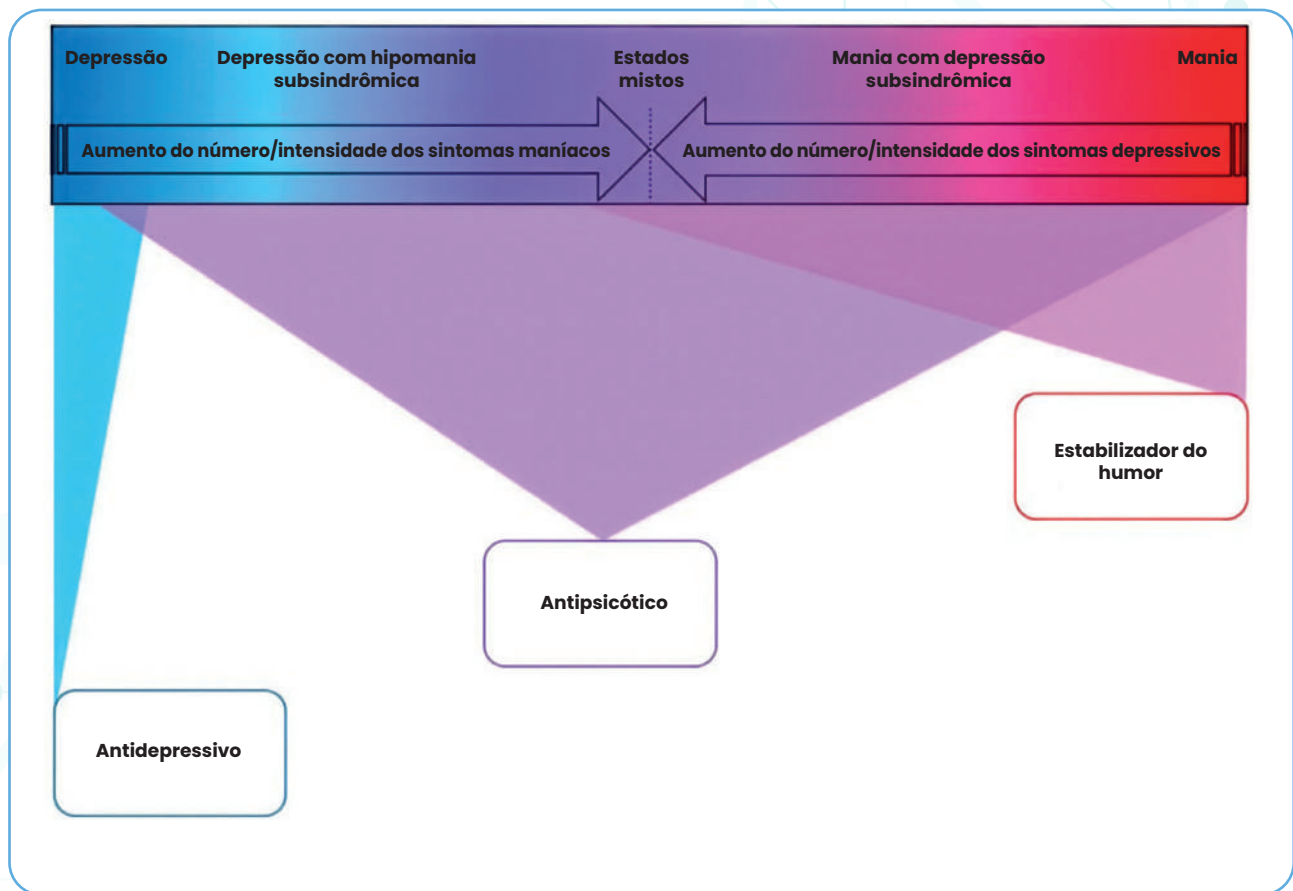


Figura 3. Abordagem terapêutica baseada no espectro do transtorno bipolar proposta por consenso de especialistas para o manejo farmacológico da depressão com características mistas

Retirada de: Stahl, SM. 2017.⁵

Nesse contexto, a metanálise recente corrobora e refina esse posicionamento ao avaliar que, quando se consideram exclusivamente ensaios clínicos randomizados de baixo risco de viés, lurasidona e ziprasidona concentram o suporte empírico mais consistente para pacientes com transtorno bipolar apresentando episódios depressivos com características mistas.³ Porém, apesar dessas contribuições, persistem limitações relevantes: o número de ensaios randomizados especificamente desenhados para essa população permanece

reduzido, e muitos estudos apresentam curta duração.³ Além disso, a variabilidade nos critérios operacionais utilizados para definir características mistas, como o número mínimo de sintomas maníacos exigidos ou diferentes limiares em escalas como a *Young Mania Rating Scale* (YMRS), introduz heterogeneidade clínica e metodológica.³ Em conjunto, esses fatores limitam a generalização dos achados e reforçam a necessidade da avaliação clínica contínua e tomada de decisão individualizada, com ajuste terapêutico caso a caso.^{3,5,17,18}

Em síntese, o manejo farmacológico dos episódios depressivos com características mistas permanece particularmente desafiador, em grande parte devido à heterogeneidade clínica desse fenótipo e às limitações da base de evidências disponível.^{3,5,17,18} As evidências mais atuais, apresentadas na metanálise recente, apontam os antipsicóticos atípicos (com destaque para lurasidona e ziprasidona) como as opções com suporte empírico mais robusto para o manejo agudo desses episódios,³ em alinhamento com a diretriz publicada na revista da Universidade de Cambridge.⁵ Contudo, ainda persistem limitações relacionadas ao número de estudos disponíveis.³ Desse modo, o diagnóstico precoce, aliado a uma avaliação longitudinal cuidadosa e ao uso criterioso das evidências disponíveis, constitui elemento central para mitigar o risco de desfechos adversos e aprimorar o cuidado de pacientes que ocupam uma zona limítrofe entre os polos do humor.^{3,5,17,18}

Referências

1. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.)*. 2022.
2. Pini S, Raia A, Amatori G, et al. A reevaluation of mixed depressive states from the DSM-5-TR perspective: a series of prototypical cases. *Arch Clin Cases*. 2024;11(1):22-28. doi:10.22551/2024.42.1101.10282
3. Villalón F, Philippi R, Mendoza F. Treatment of depressive episodes with mixed features: A systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. Jan-Feb 2026;98:126-135. doi:10.1016/j.genhosppsy.2025.12.011
4. Na KS, Kang JM, Cho SE. Prevalence of DSM-5 mixed features: A meta-analysis and systematic review. *J Affect Disord*. Mar 1 2021;282:203-210. doi:10.1016/j.jad.2020.12.149
5. Stahl SM, Morrissette DA, Faedda G, et al. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectr*. Apr 2017;22(2):203-219. doi:10.1017/s1092852917000165
6. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. Apr 1 2018;75(4):336-346. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4602
7. Grasso V, Hernandorena C, Dines M, Tondo L, Baldessarini RJ, Vázquez G. Mixed features in depressive and bipolar disorders: An updated systematic review. *J Affect Disord*. Apr 1 2026;398:120929. doi:10.1016/j.jad.2025.120929
8. Tondo L, Vázquez GH, Pinna M, Vaccotto PA, Baldessarini RJ. Characteristics of depressive and bipolar disorder patients with mixed features. *Acta Psychiatr Scand*. Sep 2018;138(3):243-252. doi:10.1111/acps.12911
9. McIntyre RS, Soczynska JK, Cha DS, et al. The prevalence and illness characteristics of DSM-5-defined "mixed feature specifier" in adults with major depressive disorder and bipolar disorder: Results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *J Affect Disord*. Feb 1 2015;172:259-64. doi:10.1016/j.jad.2014.09.026
10. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, et al. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Am J Psychiatry*. Oct 2014;171(10):1067-73. doi:10.1176/appi.ajp.2014.13111501
11. El-Mallakh RS, Vöhringer PA, Ostacher MM, et al. Antidepressants worsen rapid-cycling course in bipolar depression: A STEP-BD randomized clinical trial. *J Affect Disord*. Sep 15 2015;184:318-21. doi:10.1016/j.jad.2015.04.054
12. Popovic D, Vieta E, Azorin JM, et al. Suicide attempts in major depressive episode: evidence from the BRIDGE-II-Mix study. *Bipolar Disord*. Nov 2015;17(7):795-803. doi:10.1111/bdi.12338
13. Rosa AR, Cruz N, Franco C, et al. Why do clinicians maintain antidepressants in some patients with acute mania? Hints from the European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM), a large naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. Aug 2010;71(8):1000-6. doi:10.4088/JCP.09m05026gre
14. Valentí M, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord*. Mar 2011;13(2):145-54. doi:10.1111/j.1399-5618.2011.00908.x
15. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. Mar 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609
16. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord*. Dec 2021;23(8):767-788. doi:10.1111/bdi.13135
17. 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
18. Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Murru A, et al. Mixed states in bipolar and major depressive disorders: systematic review and quality appraisal of guidelines. *Acta Psychiatr Scand*. Sep 2018;138(3):196-222. doi:10.1111/acps.12896
19. Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, et al. Atypical Antipsychotics in the Treatment of Acute Bipolar Depression with Mixed Features: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. Feb 16 2016;17(2):241. doi:10.3390/ijms17020241
20. Shim IH, Bahk WM, Woo YS, Yoon BH. Pharmacological Treatment of Major Depressive Episodes with Mixed Features: A Systematic Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. Nov 30 2018;16(4):376-382. doi:10.9758/cpn.2018.16.4.376
21. Xiao N, Yin L, Lee S, et al. The Efficacy of Pharmacological Interventions in the Treatment of Major Depressive Disorder and Bipolar Depression With Mixed Features: A Systematic Review. *Bipolar Disord*. Aug 2025;27(5):347-357. doi:10.1111/bdi.70049



Além da estabilização do humor: o que sabemos sobre o lítio e a glicemia

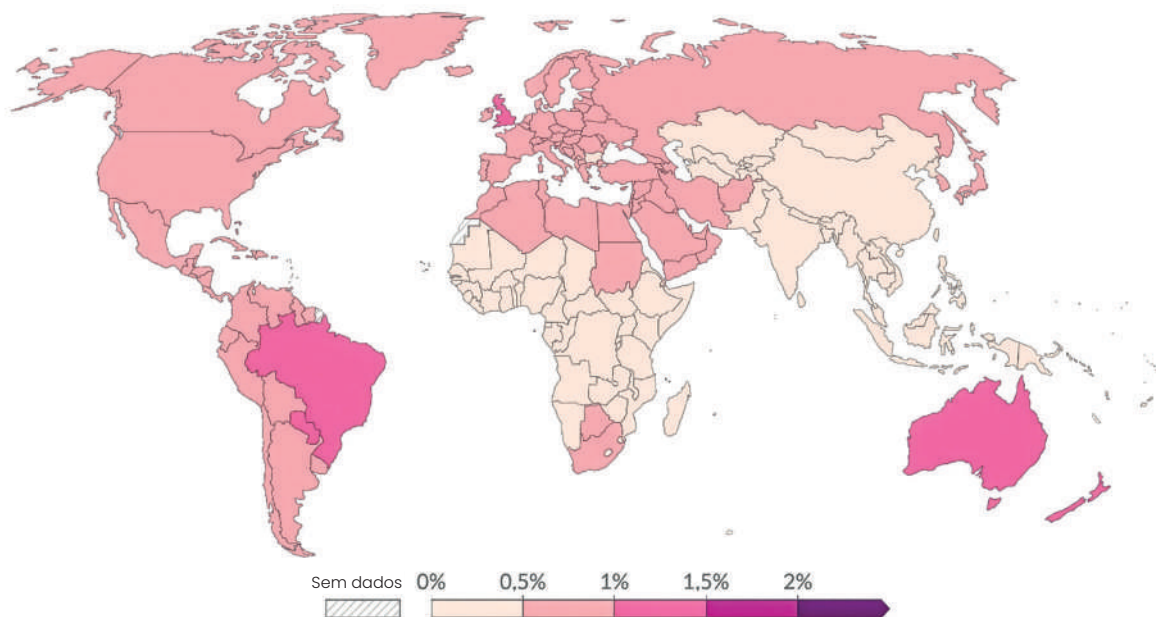
Kanter-Eivin D, Blinkov K, MacDonald S, et al. Effects of lithium therapy on blood glucose and insulin levels in individuals with bipolar disorder. A systematic review. *J Affect Disord.* Dezembro 2025.

O transtorno bipolar (TB) é um transtorno do humor, caracterizado pela ocorrência recorrente de episódios de mania (tipo I) ou hipomania (tipo II), intercalados por períodos depressivos, podendo ainda se manifestar por estados mistos e sintomas subsindrômicos ao longo do curso do transtorno.¹⁻⁴ Embora descrições clínicas de quadros compatíveis com a concepção atual do TB remontem ao século XIX,⁵ sua classificação diagnóstica moderna é relativamente recente,⁵ com a introdução do termo “transtorno bipolar” apenas no DSM-III, em 1980,⁵ o que contribui para maior heterogeneidade conceitual e metodológica nos estudos, especialmente anteriores a esse período.⁶

Dados da Iniciativa *World Mental Health Survey*⁷ indicam que a prevalência em 12 meses do espectro bipolar é de aproximadamente 1,5%,⁸ sendo estimada em 0,4% para o transtorno bipolar tipo I, 0,3% para o tipo II e 0,8% para apresentações subsindrômicas.⁸ A incidência de novos casos é mais elevada entre indivíduos

de 10 a 19 anos, enquanto aqueles entre 20 e 44 anos concentram a maior parcela dos anos de vida ajustados por incapacidade atribuíveis ao transtorno bipolar, com taxas particularmente elevadas em regiões da América Latina tropical⁹ e no Brasil.⁹⁻¹¹ (**Figura 1**)

O ônus clínico e funcional associado ao transtorno bipolar é substancial, com os pacientes apresentando altas taxas de comorbidades psiquiátricas, incluindo transtornos de ansiedade, transtornos por uso de substâncias e transtornos de personalidade, o que contribui para maior complexidade clínica e pior prognóstico.^{2,8} O risco de suicídio é marcadamente elevado, estimado entre 20 e 30 vezes maior do que o observado na população geral,¹² e associa-se a uma redução média da expectativa de vida entre 12 e 14 anos.¹³ Paralelamente, observa-se maior prevalência de condições cardiometabólicas, como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares, que contribuem de forma independente para o excesso de morbimortalidade nessa população.^{4,8}



1. Transtorno bipolar. O transtorno bipolar é definido pela CID como uma condição que envolve dois conjuntos distintos de sintomas. Um envolve sintomas depressivos, enquanto o outro envolve aumento significativo de excitação, irritabilidade e energia.

Leia mais: Como as doenças mentais são definidas?

Saiba como cada transtorno é diagnosticado no Manual da Classificação Internacional de Doenças.

Figura 1. Prevalência estimada da população com transtorno bipolar, independentemente de diagnóstico prévio, com base em inquéritos populacionais representativos, dados médicos e modelagem estatística. Fonte dos dados: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Global Burden of Disease (2024)

Retirada de: Share of the population with bipolar disorder, 2021.¹¹

Esse impacto clínico se traduz em elevado ônus para os sistemas de saúde, em razão da alta demanda por serviços médicos, hospitalizações recorrentes e custos indiretos relacionados à perda de produtividade e à necessidade de cuidadores.^{14,15} Estimativas norte-americanas referentes a 2015 apontam que o custo total associado ao transtorno bipolar tipo I atingiu US\$ 202,1 bilhões, correspondendo a um custo médio de US\$ 81.559 por indivíduo, com maior contribuição de custos relacionados ao desemprego (36%), aos cuidados informais (25%) e à assistência em saúde (23%).¹⁴ Em conjunto, esses dados reforçam a magnitude do impacto socioeconômico do transtorno e a necessidade de estratégias terapêuticas eficazes e sustentáveis.^{14,15}

Entre as estratégias disponíveis, o manejo farmacológico do transtorno bipolar é orientado pela fase clínica predominante (mania,

depressão ou manutenção) e pela gravidade dos sintomas, conforme recomendado por diretrizes como as da *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)*.¹⁶⁻¹⁸ **(Figura 2)** Entre as opções terapêuticas disponíveis, o lítio permanece amplamente reconhecido como o padrão-ouro no tratamento do transtorno bipolar, tanto em episódios agudos quanto na manutenção a longo prazo¹⁶⁻¹⁸ devido a sua eficácia na estabilização do humor,¹⁹ na prevenção de recaídas¹⁹ e na redução do risco de suicídio.²⁰ Na fase de manutenção, esse agente reduz o risco de recaída maníaca em aproximadamente 38%⁶ e o de recaída depressiva em cerca de 28%⁶ quando comparado ao placebo, com efeito particularmente robusto na prevenção de episódios maníacos.^{21,22} Além disso, diferentemente de agentes com eficácia predominantemente antimaníaca, o lítio demonstra efetividade tanto na prevenção de episódios maníacos quanto depressivos.^{3,6,23}

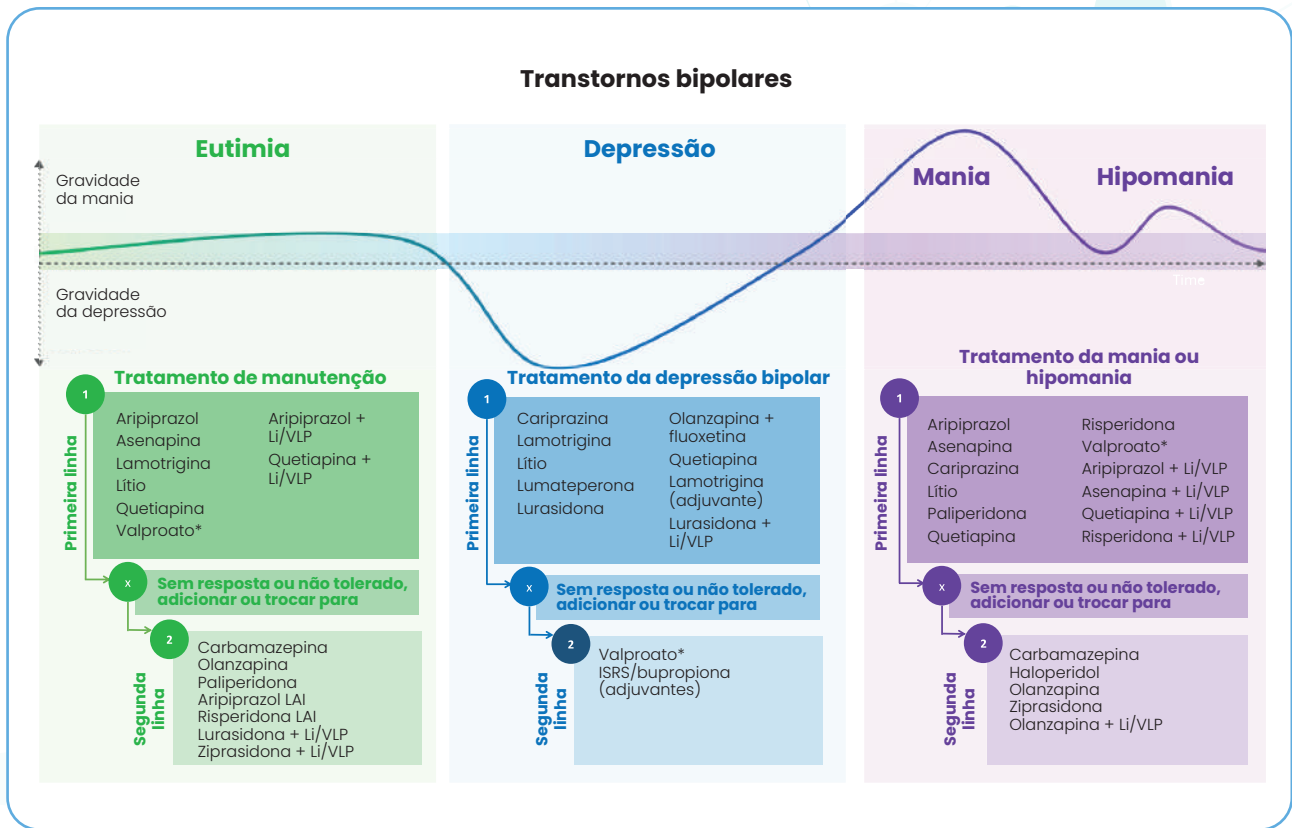


Figura 2. Tratamentos farmacológicos recomendados conforme a progressão do transtorno bipolar

Retirada de: Oliva V, et al. 2025.²⁴

Contudo, apesar de sua eficácia consolidada, o uso do lítio é historicamente associado a preocupações relacionadas ao seu índice terapêutico estreito e a potenciais efeitos adversos,⁶ incluindo alterações metabólicas, disfunção tireoidiana, efeitos cognitivos e teratogenicidade.³ Em relação ao ganho ponderal, evidências recentes provenientes de metanálises e dados de farmacovigilância indicam que esse agente não está associado a ganho clinicamente ou estatisticamente significativo quando comparado ao placebo.^{6,25-27}

Ainda assim, os efeitos metabólicos permanecem um campo de investigação complexo, com resultados frequentemente conflitantes,⁶ em parte pela dificuldade de dissociar os efeitos farmacológicos daqueles inerentes ao próprio transtorno bipolar^{28,29} ou ao uso combinado com outros fármacos.³⁰ Esse cenário tem

limitado a caracterização de seus efeitos independentes sobre desfechos metabólicos específicos, como a glicemia, tradicionalmente menos explorados em estudos centrados predominantemente na síndrome metabólica.⁶

Nesse contexto, uma revisão sistemática publicada em 2025 propôs-se a avaliar os efeitos da terapia com lítio sobre parâmetros glicêmicos e insulinêmicos em indivíduos com transtorno bipolar.⁶ Foram incluídos 16 estudos primários, conduzidos majoritariamente em países de alta e média renda, envolvendo participantes de ambos os sexos, com idades variando entre 15 e 75 anos.⁶ Esses estudos analisaram diferentes marcadores metabólicos, incluindo glicemia de jejum, glicemia sérica média, testes de tolerância à glicose e níveis de insulina, em contextos de monoterapia com lítio ou de terapia combinada.⁶

Glicemia em jejum

A glicemia de jejum foi o marcador mais extensivamente investigado.⁶ (**Figura 3**) Cinco estudos avaliaram especificamente esse desfecho,³¹⁻³⁵ dos quais quatro não identificaram alterações significativas associadas ao uso do lítio.³¹⁻³⁴ Ensaios clínicos randomizados e análises combinadas de estudos com seguimento de até 24 semanas não demonstraram mudanças significativas nos níveis de glicemia de jejum em pacientes tratados com lítio, enquanto aumentos foram observados em grupos tratados com quetiapina ($p < 0,05$).^{31,32} Estudos com seguimento prolongado, incluindo avaliações de até seis anos, também não identificaram elevação significativa da glicemia de jejum nem aumento do risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2.^{33,34}

Glicemia em jejum

Kuperberg et al., 2022	●
Kohler-Fosberg et al., 2023	●
McIntyre et al., 2011	●
Vestergaard & Schou, 1987	●
Agbayewa, 1982	●

Figura 3. Cada círculo representa um estudo incluído na revisão sistemática. A cor indica a direção geral do achado em relação à glicemia em jejum: ausência de alteração clinicamente relevante em comparação ao controle (verde), achado transitório ou inconclusivo (amarelo), ou alteração sustentada (vermelho)

Figura elaborada com os dados extraídos de Kanter-Eivin D, et al, 2026.⁶

Glicemia sérica

Em relação à glicemia sérica, os achados foram mais heterogêneos.⁶ (**Figura 4**) Quatro estudos investigaram esse parâmetro, com resultados discrepantes entre si.^{36,37} Enquanto duas investigações associaram o tratamento com lítio a elevações da glicemia média ao longo de anos de acompanhamento,^{36,37} outras não identificaram diferenças significativas ou relataram valores persistentemente dentro da faixa de

normalidade após ajustes para idade, sexo e índice de massa corporal.^{38,39} A título ilustrativo, em um estudo retrospectivo, a glicemia média foi de 97 ± 25 mg/dL, com 26,7% dos participantes classificados como hiperglicêmicos (>100 mg/dL).³⁸ Contudo, não se observou correlação entre níveis séricos de lítio e valores glicêmicos, nem entre duração do tratamento e glicemia média, limitando inferências causais.^{6,38}

Tolerância à glicose

Três estudos avaliaram testes de tolerância à glicose, contudo, todos foram conduzidos há mais de quatro décadas e com amostras reduzidas.⁴⁰⁻⁴² De forma relativamente consistente, essas investigações relataram aumento da tolerância à glicose no curto prazo em pacientes tratados com lítio, caracterizado por menor elevação glicêmica após carga oral de glicose.⁶ (**Figura 4**)

Glicemia sérica média

Pinna et al., 2020	●
Klumpers et al., 2004	●
Tondo et al., 2017	●
Mellerup et al., 1983	●

Tolerância à glicose

Shah et al., 1986	●
Vendsborg, 1979	●
Van der Velde and Gordon, 1969	●

Insulina sérica

Seven et al., 1993	●
Mellerup et al., 1972	●
Heninger & Mueller, 1970	●

Figura 4. Cada círculo representa um estudo incluído na revisão sistemática. A cor indica a direção geral do achado em relação ao marcador analisado: ausência de alteração clinicamente relevante em comparação ao controle (verde), achado transitório ou inconclusivo (amarelo), ou alteração sustentada (vermelho)

Figura elaborada com os dados extraídos de Kanter-Eivin D, et al, 2026.⁶

No entanto, esse efeito mostrou-se transitório, atenuando-se ao longo do tempo ou revertendo-se após a suspensão do tratamento.⁶ Em um dos estudos, pacientes em uso crônico apresentaram episódios de hipoglicemia sintomática durante o teste, sugerindo maior sensibilidade à glicose em contextos específicos.⁴⁰ Apesar do interesse fisiopatológico desses achados, sua interpretação é limitada pelo alto risco de viés, pelo pequeno tamanho amostral ($n \leq 19$) e pela ausência de padronização metodológica.⁶

Insulina sérica

Parâmetros relacionados à insulina foram avaliados em três estudos, com resultados amplamente divergentes.⁴³⁻⁴⁵ (**Figura 4**) Enquanto um estudo prospectivo não identificou alterações significativas nos níveis de insulina associadas ao uso do lítio,⁴⁵ outro descreveu concentrações mais elevadas em pacientes tratados.⁴⁴ Em contraste, um terceiro trabalho observou redução significativa da insulina plasmática após 15 dias de tratamento combinado com neurolépticos ($p=0,001$), sugerindo que os

efeitos insulinêmicos podem ser dependentes do contexto terapêutico e da presença de co-tratamentos farmacológicos.⁴³

Apesar de organizar de forma sistemática os estudos disponíveis sobre alterações glicêmicas associadas ao tratamento com lítio, a interpretação dos achados desta revisão deve considerar limitações metodológicas relevantes.⁶ A heterogeneidade dos desenhos de estudo e dos desfechos avaliados inviabilizou a realização de uma metanálise quantitativa, tornando necessária uma síntese narrativa.⁶ Além disso, parte substancial dos estudos foi conduzida antes da consolidação dos critérios diagnósticos modernos para o transtorno bipolar, refletindo ausência de padronização diagnóstica e maior heterogeneidade clínica.⁶ Por fim, fatores metabólicos potencialmente modificadores de risco (como índice de massa corporal, idade e uso concomitante de antipsicóticos ou anticonvulsivantes) foram frequentemente subavaliados ou não estratificados, dificultando comparações diretas entre os estudos e a atribuição de efeitos específicos ao lítio.⁶

Desse modo, o manejo farmacológico do transtorno bipolar exige a conciliação entre eficácia terapêutica sustentada e segurança a longo prazo,¹⁶⁻¹⁸ particularmente em uma população marcada por elevada carga de comorbidades clínicas e metabólicas.¹⁶⁻¹⁸ Nesse contexto, o lítio permanece como uma estratégia de referência em termos de eficácia,¹⁶⁻¹⁸ apesar de preocupações históricas relacionadas a seus potenciais efeitos metabólicos.⁶ Em relação à glicemia de jejum, a evidência disponível sugere que, quando utilizado em doses terapêuticas padronizadas, o lítio não exerce impacto direto clinicamente relevante.⁶ Por outro lado, os dados referentes a outros marcadores glicêmicos e à homeostase insulinica permanecem limitados e metodologicamente heterogêneos.⁶ Ao integrar esses achados, o manejo farmacológico pode ser conduzido com maior segurança e precisão, reconhecendo o papel central do lítio na estabilização do transtorno bipolar, sem perder de vista a vigilância metabólica necessária ao cuidado de longo prazo.⁶



Referências

1. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.)*. 2022.
2. Carvalho AF, Firth J, Vieta E. Bipolar Disorder. *N Engl J Med*. Jul 2 2020;383(1):58-66. doi:10.1056/NEJMra1906193
3. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, et al. Bipolar disorders. *Lancet*. Dec 5 2020;396(10265):1841-1856. doi:10.1016/S0140-6736(20)31544-0
4. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *Jama*. Oct 10 2023;330(14):1370-1380. doi:10.1001/jama.2023.18588
5. Mason BL, Brown ES, Croarkin PE. Historical Underpinnings of Bipolar Disorder Diagnostic Criteria. *Behav Sci (Basel)*. Jul 15 2016;6(3)doi:10.3390/bs6030014
6. Kanter-Eivin D, Blinkov K, MacDonald S, et al. Effects of lithium therapy on blood glucose and insulin levels in individuals with bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. Dec 14 2025;120891. doi:10.1016/j.jad.2025.120891
7. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. Mar 2011;68(3):241-51. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12
8. Singh B, Swartz HA, Cuellar-Barboza AB, et al. Bipolar disorder. *Lancet*. Aug 30 2025;406(10506):963-978. doi:10.1016/S0140-6736(25)01140-7
9. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the São Paulo ECA study. *J Affect Disord*. Aug 2005;87(2-3):231-41. doi:10.1016/j.jad.2005.04.010
10. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*. Jun 4 2011;377(9781):1949-61. doi:10.1016/S0140-6736(11)60135-9
11. Data OWI. Share of the population with bipolar disorder. Accessed 04/02/2026, <https://ourworldindata.org/grapher/bipolar-disorder-prevalence>
12. Plans L, Barrot C, Nieto E, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. Jan 1 2019;242:111-122. doi:10.1016/j.jad.2018.08.054
13. Chan JKN, Tong CHY, Wong CSM, Chen EYH, Chang WC. Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Sep 2022;221(3):567-576. doi:10.1192/bjp.2022.19
14. Cloutier M, Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord*. Jan 15 2018;226:45-51. doi:10.1016/j.jad.2017.09.011
15. Culpepper L, Martin A, Harrington A, Wade SW, Parikh M. A Retrospective Cross-Sectional Analysis of the Humanistic and Economic Burden of Bipolar I Disorder. *Clin Ther*. Nov 2024;46(11):855-864. doi:10.1016/j.clinthera.2024.08.003
16. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord*. Dec 2021;23(8):767-788. doi:10.1111/bdi.13135
17. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. Mar 2018;20(2):97-170. doi:10.1111/bdi.12609
18. 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
19. Affairs DoV, Defense Do. VA/DoD CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/bd/VA-DOD-CPG-BD-Full-CPGFinal508.pdf>
20. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj*. Jun 27 2013;346:f3646. doi:10.1136/bmj.f3646
21. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. Feb 2004;161(2):217-22. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.217
22. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:15. doi:10.1186/s40345-014-0015-8
23. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet*. May 11 2013;381(9878):1672-82. doi:10.1016/S0140-6736(13)60857-0
24. Oliva V, Fico G, De Prisco M, Gonda X, Rosa AR, Vieta E. Bipolar disorders: an update on critical aspects. *Lancet Reg Health Eur*. Jan 2025;48:101135. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101135
25. Gomes-da-Costa S, Marx W, Corponi F, et al. Lithium therapy and weight change in people with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. Mar 2022;134:104266. doi:10.1016/j.neubiorev.2021.07.011
26. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. Feb 2022;27(2):1136-1144. doi:10.1038/s41380-021-01334-4
27. Greil W, de Bardeci M, Müller-Oerlinghausen B, et al. Controversies regarding lithium-associated weight gain: case-control study of real-world drug safety data. *Int J Bipolar Disord*. Oct 15 2023;11(1):34. doi:10.1186/s40345-023-00313-8
28. Jawad MY, Meshkat S, Tabassum A, et al. The bidirectional association of nonalcoholic fatty liver disease with depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *CNS Spectr*. Oct 2023;28(5):541-560. doi:10.1017/s1092852922001043
29. Liu YK, Ling S, Lui LMW, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. Mar 1 2022;300:449-461. doi:10.1016/j.jad.2021.12.110
30. McIntyre RS, Kwan ATH, Rosenblat JD, Teopiz KM, Mansur RB. Psychotropic Drug-Related Weight Gain and Its

Treatment. *Am J Psychiatry*. Jan 1 2024;181(1):26-38. doi:10.1176/appi.ajp.20230922

31. Kuperberg M, Köhler-Forsberg O, Shannon AP, et al. Cardiometabolic risk markers during mood-stabilizing treatment: Correlation with drug-specific effects, depressive symptoms and treatment response. *J Affect Disord*. Mar 1 2022;300:41-49. doi:10.1016/j.jad.2021.12.047
32. Köhler-Forsberg O, Sylvia LG, Thase M, et al. Lithium plus antipsychotics or anticonvulsants for bipolar disorder: Comparing clinical response and metabolic changes. *Aust N Z J Psychiatry*. Jan 2023;57(1):93-103. doi:10.1177/00048674221077619
33. McIntyre RS, McElroy SL, Eudicone JM, Forbes RA, Carlson BX, Baker RA. A 52-week, double-blind evaluation of the metabolic effects of aripiprazole and lithium in bipolar I disorder. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(6) doi:10.4088/PCC.11m01182
34. Vestergaard P, Schou M. Does long-term lithium treatment induce diabetes mellitus? *Neuropsychobiology*. 1987;17(3):130-2. doi:10.1159/000118351
35. Agbayewa MO. Effects of lithium carbonate therapy on fasting blood sugar. *Psychiatr J Univ Ott*. Sep 1982;7(3):147-8.
36. Tondo L, Abramowicz M, Alda M, et al. Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *Int J Bipolar Disord*. Dec 2017;5(1):27. doi:10.1186/s40345-017-0096-2
37. Mellerup ET, Dam H, Wildschjødzt G, Rafaelsen OJ. Diurnal variation of blood glucose during lithium treatment. *J Affect Disord*. Nov 1983;5(4):341-7. doi:10.1016/0165-0327(83)90024-1
38. Pinna M, Manchia M, Visioli C, Tondo L. Clinical response and metabolic effects of lithium in 323 mood disorder patients. *J Affect Disord*. Jun 1 2020;270:9-14. doi:10.1016/j.jad.2020.03.066
39. Klumpers UM, Boom K, Janssen FM, Tulen JH, Loonen AJ. Cardiovascular risk factors in outpatients with bipolar disorder. *Pharmacopsychiatry*. Sep 2004;37(5):211-6. doi:10.1055/s-2004-832594
40. Shah JH, DeLeon-Jones FA, Schickler R, Nasr S, Mayer M, Hurks C. Symptomatic reactive hypoglycemia during glucose tolerance test in lithium-treated patients. *Metabolism*. Jul 1986;35(7):634-9. doi:10.1016/0026-0495(86)90170-8
41. Vendsborg PB. Lithium treatment and glucose tolerance in manic-melancholic patients. *Acta Psychiatr Scand*. Mar 1979;59(3):306-16. doi:10.1111/j.1600-0447.1979.tb06969.x
42. van der Velde CD, Gordon MW. Manic-depressive illness, diabetes mellitus, and lithium carbonate. *Arch Gen Psychiatry*. Oct 1969;21(4):478-85. doi:10.1001/archpsyc.1969.01740220094011
43. Seven A, Candan G, Hacibekiroğlu M, Damci D, Uğur M. The effects of lithium therapy on insulin, glycated protein and erythrocyte zinc values in psychotic patients. *Medical science research*. 1993;
44. Mellerup ET, Thomsen HG, Bjorum N, Rafaelsen OJ. Lithium, weight gain, and serum insulin in manic-depressive patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1972;48(4):332-6. doi:10.1111/j.1600-0447.1972.tb04373.x
45. Heninger GR, Mueller PS. Carbohydrate metabolism in mania before and after lithium carbonate treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Oct 1970;23(4):310-9. doi:10.1001/archpsyc.1970.01750040022004

— Artigos — — satélites





Avanços no manejo do TAG: a contribuição da agomelatina no alívio da ansiedade e das comorbidades associadas

Dr. Álvaro Estima | CRM-RJ 52.20529-7

Médico graduado pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande, RS. Professor convidado do Curso de Pós-graduação em Psiquiatria da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ). Membro docente do Instituto Brasileiro de Psiquiatria e Psicologia (BIPP). Diretor Médico do Instituto Brasileiro do Cérebro.

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um dos transtornos de ansiedade mais prevalentes e incapacitantes.¹ Estimativas norte-americanas indicam que até um terço da população poderá desenvolver algum transtorno de ansiedade ao longo da vida,¹ enquanto dados globais sugerem uma prevalência média de 3,6%.² No Brasil, o cenário é ainda mais alarmante: entre 2005 e 2015, o país liderou o *ranking* mundial de prevalência de transtornos de ansiedade, segundo a Organização Mundial da Saúde, com taxas que chegaram a 9,3% da população – quase três vezes acima da média global.²

A relevância do TAG, no entanto, não se restringe à sua alta prevalência, uma vez que seus efeitos sobre a funcionalidade e a qualidade de vida o posicionam como a sexta principal causa de incapacidade global.^{2,3} A idade média de início do

TAG gira em torno dos 32 anos, e aproximadamente um quarto dos casos se manifesta após os 42 anos, impactando adultos em plena fase produtiva da vida.⁴ Esse impacto funcional torna-se ainda mais expressivo diante da elevada frequência de comorbidades, especialmente o transtorno depressivo maior, presente em mais da metade dos casos e contribuindo para um quadro clínico mais complexo e para desfechos funcionais mais desfavoráveis.^{5,6}

Embora manifestações clínicas compatíveis com o TAG sejam descritas desde os primórdios da psiquiatria moderna, sua consolidação como diagnóstico autônomo ocorreu apenas em 1980, com a publicação do DSM-III.⁷ Nessa edição, a antiga “neurose de ansiedade” foi desmembrada, estabelecendo o TAG como uma entidade distinta de outros quadros ansiosos, como o transtorno do pânico.⁷

A caracterização diagnóstica atual do TAG é descrita de forma semelhante tanto no DSM-5 quanto na *Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição* (CID-11), com ênfase na presença persistente de ansiedade e preocupação excessivas, de difícil controle.^{8,9} Esses sintomas costumam vir acompanhados de manifestações somáticas e cognitivas, como inquietação, fadiga, tensão muscular e irritabilidade.^{8,9}

Alterações no ciclo sono-vigília e na regulação hormonal – particularmente nos perfis de secreção de cortisol e melatonina – também vêm ganhando destaque como elementos centrais na fisiopatologia do transtorno.¹⁰⁻¹² Não apenas como reflexos clínicos do TAG sobre os ritmos biológicos, essas alterações vêm sendo investigadas como potenciais marcadores de risco e alvos terapêuticos, inclusive por meio de modelos computacionais baseados em aprendizado de máquina.^{13,14}

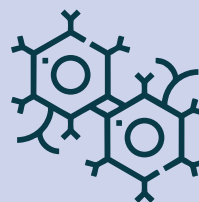
A ampla diversidade sintomatológica observada no TAG é explicada, em parte, por sua neurobiologia complexa e multifacetada.¹⁵ Evidências acumuladas indicam disfunções em circuitos relacionados à antecipação de ameaça, mediados por estruturas como a amígdala e o córtex pré-frontal (CPF),¹⁶ cujas alterações de conectividade e atividade funcional vêm sendo amplamente documentadas tanto em modelos pré-clínicos¹⁷ quanto em estudos de neuroimagem.¹⁸ De forma consistente, observa-se um padrão de hiperatividade da amígdala diante de estímulos aversivos, associado à redução da modulação inibitória exercida por regiões do CPF ventromedial e do córtex cingulado anterior – áreas centrais para o controle da reatividade autonômica e a regulação emocional.¹⁹

Esses déficits de conectividade funcional têm sido associados a alterações em sistemas neurotransmissores fundamentais à regulação emocional, como os sistemas serotoninérgico, adrenérgico e GABAérgico.⁸ Por essa razão, esses sistemas constituem alvos centrais de intervenções farmacológicas amplamente utilizadas no manejo do TAG, incluindo os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs), considerados como tratamentos de primeira linha pelas principais diretrizes para manejo do TAG.^{20,21}

Apesar de sua eficácia em uma parcela significativa dos casos, essas classes farmacológicas ainda apresentam limitações: estima-se que apenas 53,4% a 77,8% dos pacientes com TAG atinjam remissão sintomática plena.²² Esse cenário tem estimulado a busca por estratégias terapêuticas que não apenas melhorem as taxas de remissão, mas também contemplem aspectos fisiopatológicos adicionais do transtorno, como a desregulação do ciclo sono-vigília e sintomas residuais associados a comorbidades frequentes, como a anedonia.²³

A agomelatina – já reconhecida como opção de primeira linha no tratamento dos transtornos depressivos por diretrizes internacionais relevantes^{24,25} – tem se destacado como uma opção promissora no manejo do TAG, em razão de seu mecanismo de ação único e de um perfil de tolerabilidade já consolidado em seu uso como antidepressivo.²⁶ Trata-se de um antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT_{2C} e agonista dos receptores melatoninérgicos MT₁ e MT₂ – combinação que a diferencia dos ISRSs e dos benzodiazepínicos tradicionais.²⁶⁻²⁸

O bloqueio dos receptores 5-HT_{2C}, particularmente em regiões como a amígdala, o hipocampo e outros componentes do sistema límbico, promove a inibição de circuitos relacionados ao medo e a modulação do sistema glutamatérgico – ambos elementos centrais na fisiopatologia do TAG.²⁹ Em paralelo, o agonismo melatoninérgico atua sobre o núcleo supraquiasmático e o núcleo reticular do tálamo, favorecendo a resincronização dos ritmos circadianos e impactando positivamente o sono, o humor e a neuroplasticidade cortical.²⁹ Sugere-se que essa combinação de mecanismos pode contribuir para a eficácia clínica e o perfil de tolerabilidade observado no tratamento da depressão maior,^{26,29} e tem sido progressivamente explorada em estudos focados no TAG com resultados clínicos promissores.^{27,30,31}



Com base nesse racional farmacológico, diferentes estudos clínicos investigaram a eficácia da agomelatina no TAG, com foco inicial nos sintomas ansiosos centrais.^{27,30,31} Em uma investigação multicêntrica envolvendo 412 pacientes, a agomelatina – nas doses de 10 mg e 25 mg – promoveu reduções estatisticamente significativas nos escores da Escala de Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) ao longo de 12 semanas, com resposta mais robusta e sustentada observada na dose mais elevada.³⁰ O perfil de segurança também se destacou, com menor incidência de reações adversas em comparação ao grupo placebo.³⁰ Esses achados são consistentes com outras publicações que descrevem baixa ocorrência de efeitos colaterais significativos, ausência de sintomas de descontinuação e melhor tolerabilidade em relação aos ISRSs.^{27,31}

Mais recentemente, esse escopo vem sendo ampliado para além da sintomatologia principal, com atenção especial a manifestações associadas, como distúrbios do sono e anedonia.^{32,33} Um estudo multicêntrico publicado em 2023 comparou a agomelatina a ISRSs e observou maior eficácia nas duas primeiras semanas de tratamento para sintomas relacionados à qualidade do sono, à ritmicidade circadiana e ao prazer subjetivo – com taxas de remissão

similares entre os grupos ao final de 12 semanas de tratamento.³² Em 2025, um estudo com neuroimagem funcional por eletroencefalograma reforçou esses achados, ao demonstrar que a melhora clínica da anedonia após oito semanas de tratamento com agomelatina foi relacionada a alterações na conectividade de redes corticais – sugerindo possível modulação funcional desses circuitos.³³

No último ano, revisões robustas se propuseram a sintetizar os achados disponíveis até o momento. Entre elas, uma metanálise em rede publicada em 2024 posicionou a agomelatina como a medicação com maior probabilidade de alcançar remissão sintomática (67%) e menor risco de descontinuação por efeitos adversos (68%) entre as principais opções farmacológicas disponíveis para o TAG.³⁴ Em comparação direta com a pregabalina, por exemplo, a agomelatina apresentou uma chance mais que dobrada de remissão clínica (*odds ratio*: 2,22), além de se mostrar superior a escitalopram, duloxetine, venlafaxina e paroxetina.³⁴ Uma segunda metanálise, publicada em 2021 e composta por três ensaios clínicos controlados por placebo, reforçou esses dados ao identificar taxas de resposta sintomática de 67,1% e remissão funcional em 55,2% dos pacientes tratados com agomelatina.³⁵



Em suma, à medida que a neurociência clínica avança na compreensão dos mecanismos que interligam humor, ansiedade e ritmicidade circadiana, a agomelatina é explorada como uma alternativa farmacológica alinhada às demandas contemporâneas no manejo do TAG. Sua ação dual – combinando modulação serotoninérgica e melatoninérgica – alinha-se ao perfil clínico de pacientes que, frequentemente, apresentam sintomas depressivos residuais, anedonia ou distúrbios do sono. Em um cenário terapêutico que exige intervenções cada vez mais personalizadas e bem toleradas, a agomelatina representa uma opção relevante no cuidado desses pacientes, promovendo não apenas a redução da ansiedade, mas também a recuperação funcional e da qualidade de vida.

Referências

1. Szuhany KL, Simon NM. Transtornos de Ansiedade: Uma Revisão. *JAMA*. 2022 de dezembro de 2022;328(24):2431-2445. doi: 10.1001/jama.2022.22744.
2. Bezerra HS, Alves RM, de Souza TA et al. Factors Associated With Mental Suffering in the Brazilian Population: A Multilevel Analysis. *Front Psychol*. 2021 Mar 25;12:625191. doi: 10.3389/fpsyg.2021.625191
3. Baxter AJ, Scott KM, Vos T et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med*. 2013 May;43(5):897-910. doi: 10.1017/S003329171200147X.
4. Solmi M, Radua J, Olivola M et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):281-295. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7.
5. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1165-74. doi: 10.1017/S0033291710001911.
6. Zhou Y, Cao Z, Yang M et al. Comorbid generalized anxiety disorder and its association with quality of life in patients with major depressive disorder. *Sci Rep*. 2017 Jan 18;7:40511. doi: 10.1038/srep40511.
7. Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):107-116. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/macroqc.
8. Mishra AK, Varma AR. A Comprehensive Review of the Generalized Anxiety Disorder. *Cureus*. 2023 Sep 28;15(9):e46115. doi: 10.7759/cureus.46115.
9. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
10. Xue Y, Wang WD, Liu YJ, Wang J, Walters AS. Sleep disturbances in generalized anxiety disorder: The central role of insomnia. *Sleep Med*. 2025 Aug;132:106545. doi: 10.1016/j.sleep.2025.106545
11. Peng J, Yuan S, Wei Z et al. Temporal network of experience sampling methodology identifies sleep disturbance as a central symptom in generalized anxiety disorder. *BMC Psychiatry*. 2024 Mar 29;24(1):241. doi: 10.1186/s12888-024-05698-z
12. Wang W, Feng J, Ji C et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2017 Aug;91:18-25. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.01.019
13. Zafar A, Overton R, Attia Z et al. Machine learning and expression analyses reveal circadian clock features predictive of anxiety. *Sci Rep*. 2022 Apr 1;12(1):5508. doi: 10.1038/s41598-022-09421-4.
14. Anyan J, Verwey M, Amir S. Individual differences in circadian locomotor parameters correlate with anxiety- and depression-like behavior. *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8):e0181375. doi: 10.1371/journal.pone.0181375.
15. Patriquin MA, Mathew SJ. The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress* (Thousand Oaks). 2017 Jan-Dec;1:2470547017703993. doi: 10.1177/2470547017703993.
16. Warren SL, Zhang Y, Duberg K et al. Anxiety and Stress Alter Decision-Making Dynamics and Causal Amygdala-Dorsolateral Prefrontal Cortex Circuits During Emotion Regulation in Children. *Biol Psychiatry*. 2020 Oct 1;88(7):576-586. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.011
17. Liu WZ, Zhang WH, Zheng ZH et al. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat Commun*. 2020 May 6;11(1):2221. doi: 10.1038/s41467-020-15920-7.
18. Porta-Casteràs D, Fullana MA, Tinoco D et al. Prefrontal-amygdala connectivity in trait anxiety and generalized anxiety disorder: Testing the boundaries between healthy and pathological worries. *J Affect Disord*. 2020 Apr 15;267:211-219. doi: 10.1016/j.jad.2020.02.029
19. Cohodes EM, Gee DG. Etiological Factors: Basic Neuroscience. In: *Pediatric Anxiety Disorders*. Elsevier 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813004-9.00004-9>
20. Bandelow B, Allgulander C, Baldwin DS, et al Tsai SJ, Van Ameringen M, Vasileva A, Wang Z, Zohar J. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2023 Feb;24(2):79-117. doi: 10.1080/15622975.2022.2086295.
21. Fagan HA, Baldwin DS. Pharmacological Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Current Practice and Future Directions. *Expert Rev Neurother*. 2023 Jun;23(6):535-548. doi: 10.1080/14737175.2023.2211767.
22. Schopman SM, Ten Have M, van Balkom AJ et al. Course trajectories of anxiety disorders: Results from a 6-year follow-up in a general population study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021 Nov;55(11):1049-1057. doi: 10.1177/00048674211009625.
23. Garakani A, Murrrough JW, Freire RC et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020 Dec 23;11:595584. doi: 10.3389/fpsyg.2020.595584.
24. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS et al. CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep;61(9):540-60. doi: 10.1177/0706743716659417.
25. Malhi GS, Bell E, Bassett D et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2021 Jan;55(1):7-117. doi: 10.1177/0004867420979353.
26. de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E et al. Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2010 Aug;9(8):628-42. doi: 10.1038/nrd3140.
27. Demyttenaere K. Agomelatine in treating generalized anxiety disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014 Jun;23(6):857-64. doi: 10.1517/13543784.2014.911840.
28. Goodwin GM, Stein DJ. Generalised Anxiety Disorder and Depression: Contemporary Treatment Approaches. *Adv Ther*. 2021 Sep;38(Suppl 2):45-51. doi: 10.1007/s12325-021-01859-8.
29. Millan MJ. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder: focus on its distinctive mechanism of action. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Jun 30;12:20451253221105128. doi: 10.1177/20451253221105128.
30. Stein DJ, Ahokas A, Jarema M et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 May;27(5):526-537. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.02.007.
31. Levitan MN, Pappelbaum M, Nardi AE. A review of preliminary observations on agomelatine in the treatment of anxiety disorders. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012 Dec;20(6):504-9. doi: 10.1037/a0030263.
32. Guo P, Xu Y, Lv L, Feng M, Fang Y, Huang WQ, Cheng SF, Qian MC, Yang S, Wang SK, Chen HX. A multicenter, randomized controlled study on the efficacy of agomelatine in ameliorating anhedonia, reduced motivation, and circadian rhythm disruptions in patients with major depressive disorder (MDD). *Ann Gen Psychiatry*. 2023 Nov 13;22(1):46. doi: 10.1186/s12991-023-00473-y.
33. Lin CE, Chen LF, Chung CH et al. Resting EEG source-level connectivity pattern to predict anhedonia improvement with agomelatine treatment in patients with major depression. *J Affect Disord*. 2025 Aug 1;382:579-590. doi: 10.1016/j.jad.2025.04.141.
34. Hood SD, Odufowora-Sita O, Briere JB et al. Systematic review and network meta-analysis of agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder in adult patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 2025 Mar 1;40(2):62-74. doi: 10.1097/yc.0000000000000551.
35. Stein DJ, Khoo JP, Picarel-Blanchot F et al. Efficacy of Agomelatine 25-50 mg for the Treatment of Anxious Symptoms and Functional Impairment in Generalized Anxiety Disorder: A Meta-Analysis of Three Placebo-Controlled Studies. *Adv Ther*. 2021 Mar;38(3):1567-1583. doi: 10.1007/s12325-020-01583-9.

Valdoxan® agomelatina 25 mg

NÓS
ENXERGAMOS
VOGÊ
DE VOLTA
A SUA VIDA.*



**RECONHECIDO
COMO A 1ª LINHA
DE TRATAMENTO
PARA TDM**
PELO CANMAT¹**



**INDICAÇÃO
PARA TAG***²**



**PRESERVA
A FUNÇÃO SEXUAL
E NÃO APRESENTA
GANHO DE PESO³·⁵**



**EFICAZ NA MELHORA
DA ANEDONIA,
DA MOTIVAÇÃO E
DO RITMO CIRCADIANO⁴**



**APROVADO
PARA PACIENTES
COM TDM** ACIMA
DE 12 ANOS DE IDADE²**



Imagem ilustrativa.

**cellera
farma**

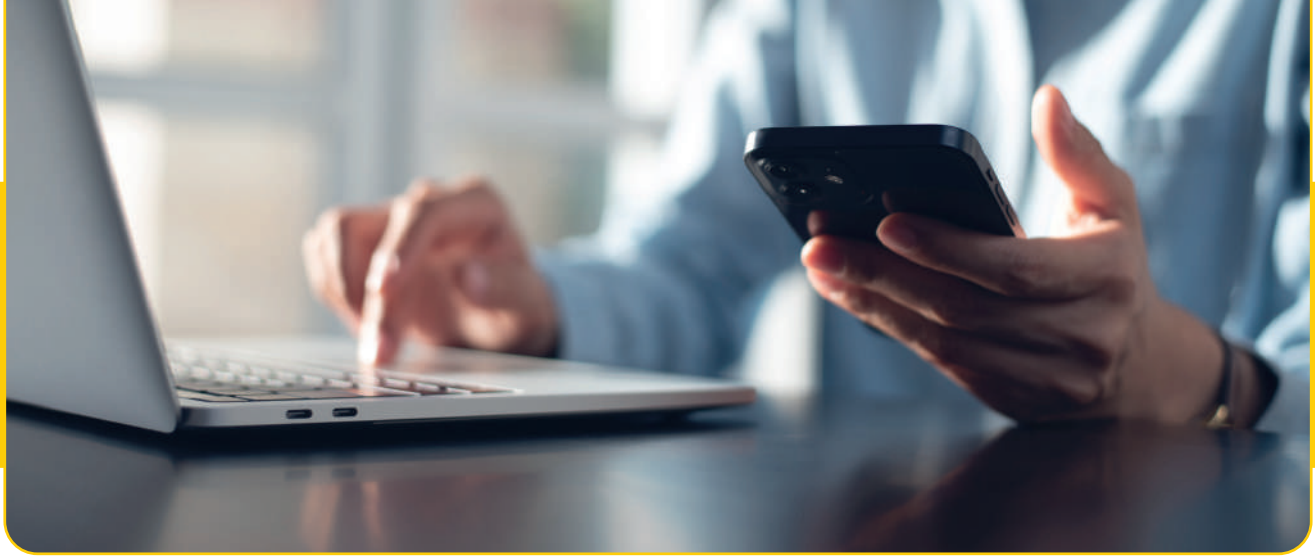
Sua saúde, nossa inspiração

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

APRESENTAÇÃO: Caixas contendo 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos de VALDOXAN® 25 mg. **COMPOSIÇÃO:** Comprimido revestido contendo 25 mg de agomelatina/cada. Contém lactose como excipiente. **INDICAÇÕES:** Tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) e do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) em adultos. Tratamento de episódios moderados a graves do transtorno depressivo maior (TDM) em adolescentes (faixa etária: 12 a 17 anos) não responsivos à psicoterapia. Uso deve ser combinado com psicoterapia para essa população. **POSOLOGIA E MODO DE USO*:** Uso oral. A dose diária recomendada de VALDOXAN® é de um comprimido de 25 mg, que deve ser tomado ao deitar-se. 2 semanas após o início do tratamento para TDM, se não houver melhora dos sintomas, a dose para adultos poderá ser aumentada para 50 mg uma vez ao dia. Nenhum ajuste de dose é recomendado para a faixa etária de 12 até 17 anos. 4 semanas após o início do tratamento para TAG, se não houver melhora dos sintomas, a dose para adultos pode ser aumentada para 50 mg uma vez ao dia. Devem ser realizados testes de função hepática em todos os pacientes (adultos e adolescentes) antes de iniciar o tratamento. **O tratamento não deve ser iniciado se as transaminases excederem em 3 vezes o limite superior normal. Durante o tratamento, as transaminases devem ser monitoradas periodicamente após cerca de 3 e 6 semanas (fim da fase aguda), após 12 e 24 semanas (fim da fase de manutenção) e, posteriormente, quando for clinicamente indicado. O tratamento deve ser descontinuado se níveis de transaminases séricas excederem 3 vezes o limite superior do intervalo normal. Quando a dose for aumentada, em adultos, os testes de função hepática devem ser realizados novamente, com a mesma frequência com que são feitos no início do tratamento. A decisão do aumento da dose, permitida apenas em adultos, deve ser equilibrada com um risco maior de elevação das transaminases. Qualquer aumento da dose para 50 mg deve ser feito com base no risco/benefício individual de cada paciente adulto e respeitando estritamente o monitoramento dos testes de função hepática. Os pacientes deverão ser tratados durante pelo menos 6 meses. Para adolescentes, não se espera que a eficácia após 12 semanas seja diferente da observada em adultos. **CONTRAINDICAÇÕES*:** hipersensibilidade à agomelatina ou a um dos excipientes. Insuficiência hepática (ex.: cirrose ou doença hepática ativa) ou transaminases superiores a 3 vezes o limite superior do intervalo normal. Uso concomitante de inibidores potentes da CYP1A2 (ex.: fluvoxamina, ciprofloxacino). **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES*:** Casos de lesão hepática, incluindo insuficiência hepática (poucos casos foram excepcionalmente relatados com desfecho fatal ou transplante de fígado em pacientes com fatores de risco hepático), elevação nos níveis de enzimas hepáticas, excedendo 10 vezes o limite superior do intervalo normal, hepatite e icterícia foram relatados em doentes tratados com VALDOXAN®. Deve-se ter cuidado antes de começar o tratamento. VALDOXAN® deve ser prescrito apenas após cuidadosa consideração dos benefícios e riscos em pacientes com fatores de risco para lesão hepática. Isto é: obesidade/excesso de peso/esteatose hepática não alcoólica, diabetes, desordem no uso de álcool e/ou consumo substancial de álcool e em pacientes em uso concomitante com medicamentos associados ao risco de lesão hepática. **Monitoração da função hepática -** Devem ser realizados testes de função hepática em todos os pacientes e o tratamento não deve ser iniciado em pacientes com valores basais de ALAT e/ou ASAT > 3 vezes o limite superior do normal. Deve-se ter cuidado quando VALDOXAN® for administrado por pacientes com níveis elevados de transaminases no pré-tratamento (> limite superior dos intervalos normais e ≤ a 3 vezes o limite superior do intervalo normal). **Frequência dos testes de função hepática -** teste de função hepática deve ser realizado em todos os pacientes. Qualquer paciente que apresente o aumento das transaminases séricas deve repetir os testes da sua função hepática dentro de 48 horas. **Durante o período do tratamento -** a terapêutica deve ser descontinuada se o aumento das transaminases séricas exceder em 3 vezes o limite superior normal e devem ser realizados testes regulares de função hepática até que as transaminases séricas voltem ao normal. Se existirem sintomas ou sinais de lesão hepática potencial, o tratamento deve ser descontinuado imediatamente. **Pacientes menores de 12 anos com TDM -** não recomendado. **Pacientes menores que 18 anos com TAG -** não recomendado. **Pacientes idosos com TDM -** não deve ser usado em pacientes ≥ 75 anos. **Pacientes idosos com TAG -** não deve ser usado em pacientes ≥ 65 anos. **Pacientes idosos com demência -** não deve ser usado. **Transtorno Bipolar/Mania/Hipomania -** deve ser utilizado com cautela e descontinuado se o paciente desenvolver sintomas maníacos. **Suicídio/pensamentos suicidas -** pacientes devem ser cuidadosamente monitorados. **Fertilidade e Gravidez -** uso não recomendado. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Lactação -** Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. **O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e do acompanhamento do médico ou cirurgião-dentista. Condução e utilização de máquinas -** a ocorrência de vertigens e sonolência deve ser considerada no início do tratamento ou após o aumento da dose. **Não dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento se estiver sentindo alguma das reações destacadas acima, pois a habilidade e a capacidade de reação podem estar prejudicadas. Intolerância à lactose -** Atenção: Este medicamento contém lactose e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose. **Corantes:** Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio, que podem, eventualmente, causar reações alérgicas. **INTERAÇÕES*:** Contraídicado em associação aos inibidores potentes da CYP1A2. Não recomendado com álcool e inibidores moderados da CYP1A2. **REAÇÕES ADVERSAS* -** Muito comum - cefaleia. Comum - ansiedade, sintomas anormais, vertigens, sonolência, insônia, náusea, diarréia, constipação, dor abdominal, vômitos, aumentos de ALAT e/ou ASAT, lombalgia, fadiga, ganho de peso. Incomum - comportamento e pensamentos suicidas, agitação, irritabilidade, inquietude, agressão, pesadelos, mania/hipomania, enxaqueca, parêstesia, síndrome das pernas inquietas, visão turva, zumbido, aumento da gama-glutamiltransferase, hipotensão, eczema, prurido, urticária, miopia e perda de peso. Raro - alucinação, estado de confusão, acatisia, hepatite, foscitase alcalina aumentada, insuficiência hepática, icterícia, erupção cutânea arifematosa, edema de face e angioedema, retenção urinária. **PROPRIEDADES/SUPERDOSAGEM*:** A experiência na superdose é limitada e não se conhece nenhum antídoto específico para a agomelatina. O tratamento deve ser feito de acordo os sintomas clínicos e um monitoramento de rotina. **Mecanismo de Ação -** a agomelatina é um agonista melatonérgico (receptores MT1 e MT2) e antagonista 5-HT2C. VALDOXAN® ressinchroniza o ritmo circadiano, conforme modelos animais com ritmo circadiano alterado, e aumenta a liberação de noradrenalina e dopamina especificamente no córtex frontal, sem influência sobre os níveis extracelulares de serotonina. **VALDOXAN® É UM MEDICAMENTO. DURANTE O SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.****

Para informação completa, consulte a bula do produto. Medicamento registrado sob nº 1.1278.0073. VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA. Laboratórios Servier do Brasil Ltda. Estrada dos Bandeirantes, 4.211 – Jacarepaguá/RJ – CEP: 22775-113. SAC: 0800-703-3431. V10.

Referências: 1) KENNEDY, Sidney H. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. Pharmacological treatments. The Canadian Journal of Psychiatry, v. 61, n. 9, p. 540-560, 2016. 2) Bula Valdoxan® - profissional de saúde. 3) De Berardis, D. et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. Int J Mol Sci. 2015 Jan 5;16(1):1111-30. doi: 10.3390/ijms16011111. 4) GUO, Ping et al. A multicenter, randomized controlled study on the efficacy of agomelatine in ameliorating anhedonia, reduced motivation, and circadian rhythm disruptions in patients with major depressive disorder (MDD). Annals of General Psychiatry, v. 22, n. 1, p. 46, 2023. 5) SERRETI, Alessandro; CHINESE, Alberto. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. Journal of clinical psychopharmacology, v. 29, n. 3 p. 259-266, 2009. **Contextualização:** **"Conseguindo restaurar o seu ritmo circadiano" está associado ao mecanismo de ação agonista do MT1 e MT2 de Valdoxan. **TDM: Transtorno Depressivo Maior; ***TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada.



Anamnese na Era Digital: até que ponto conhecer seu paciente é “stalker”?

Dr. Bruno Reis Almeida Cunha | CRM-SP 145.458, RQE 63.462 (Psiquiatria), Advogado – OAB/SP 251.245

Especialista em Psiquiatria pelo Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual – Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE-HSPE). Título de Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP) – AMB. *International Fellow of the American Psychiatric Association (APA)*. Preceptor do Serviço de Psiquiatria e Residência Médica de Psiquiatria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Santos. Professor de Psicofarmacologia e Psicopatologia.

Profa. Dra. Carmita H. N. Abdo | CRM-SP 22.932, RQE 6.285 (Psiquiatria)

Psiquiatra, Professora do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (IPq-HCFMUSP). Membro do Comitê de Ética da *International Society for Sexual Medicine*.

Em um cenário no qual o mundo digital se tornou uma extensão da realidade e as novas tecnologias permeiam quase todos os aspectos do cotidiano,¹ uma pergunta emerge de forma incômoda e inevitável: até que ponto conhecer seu paciente é “stalker”? Esse questionamento ganha força especialmente na psiquiatria, na qual a realização da anamnese – ferramenta clássica e central da prática médica – na era da informação, pode ser ampliada para além da obtenção de dados e exame direto do paciente.² Atualmente, existem novas ferramentas que podem complementar a busca por elementos que compõem a avaliação do paciente. É possível acessar e avaliar dimensões do comportamento humano até há pouco tempo inexploradas, por meio do uso de novas tecnologias, com importantes implicações éticas e legais.³

Nas últimas décadas, o avanço vertiginoso das tecnologias digitais e a disseminação de dispositivos como *smartphones* e *wearables*

transformaram profundamente as práticas clínicas, inclusive no que diz respeito à avaliação psiquiátrica.⁴ Uma das expressões mais relevantes dessa transformação é o conceito de fenótipo digital, definido como a quantificação contínua e em tempo real das características humanas, no contexto natural do indivíduo, a partir de dados coletados por dispositivos digitais pessoais.⁵ Esses dados permitem não apenas monitorar sintomas e comportamentos, mas também prever trajetórias clínicas e oferecer intervenções personalizadas, baseadas em padrões objetivos e contínuos de funcionamento.^{6,7}

Nesse contexto, a era da conectividade, aliada ao uso constante dos *smartphones*, oferece um panorama ao mesmo tempo promissor e invasivo.³ Segundo o relatório DataReportal (2023),⁸ o brasileiro médio passa mais de 9 horas diárias diante de telas, o que corresponde a 56,6% do tempo em que está acordado.

Entre os jovens, esse vínculo é ainda mais intenso: segundo pesquisa conduzida pela Motorola com participantes do Brasil, Índia, França e Estados Unidos (*Motorola Phone-Life Balance Study*),⁹ quase metade dos participantes entre 16 e 20 anos considera o *smartphone* seu “melhor amigo”, enquanto 35% admitem priorizá-lo em detrimento de interações sociais presenciais. Esses números evidenciam como os dispositivos móveis se tornaram extensões da experiência humana – e, por consequência, fontes valiosas de dados comportamentais até então inexplorados.¹⁰

Os dados obtidos via dispositivos digitais podem ser divididos, conceitualmente, em duas categorias: ativos e passivos.¹¹ Os primeiros requerem participação direta do indivíduo – como diários digitais, questionários e tarefas comportamentais *online*.⁷ Esses métodos já demonstraram utilidade na avaliação de pensamentos autolesivos entre adolescentes^{7,12} e podem, inclusive, atuar como formas de intervenção, por promoverem maior autorreflexão.^{7,13} A limitação, contudo, reside no fato de que muitas dessas técnicas só registram aquilo que o sujeito consegue expressar conscientemente.⁷

Os dados passivos, por sua vez, são captados sem envolvimento ativo do paciente.¹¹ Incluem informações obtidas via sensores de localização, actímetros, acelerômetros, giroscópios, microfones, câmeras e sensores ambientais embutidos em *smartphones* ou *smart-watches*.^{12,14,15} Esses sensores podem monitorar o sono, a atividade física, as rotinas alimentares, a adesão às medicações, as variações de frequência cardíaca e até mesmo os padrões de comunicação.⁷ Nesse sentido, trabalhos publicados em revistas científicas já demonstraram que dados aparentemente triviais – como o padrão de digitação no teclado – também podem fornecer informações relevantes sobre níveis de atenção, fadiga e cognição,^{15,16} ampliando ainda mais o escopo de sinais clínicos passivamente identificados.

A fenotipagem digital vem sendo estudada como ferramenta promissora no comportamento suicida em jovens, que atualmente representa uma das principais causas de morte entre 15 e 29 anos.¹⁷ Diante da dificuldade histórica em prever comportamentos suicidas, métodos que detectam mudanças sutis em estados emocionais e comportamentais – como a análise de

padrões de sono, o isolamento social e o uso de linguagem digital – têm mostrado potencial para identificar períodos de risco elevado.¹⁸⁻²¹ Ampliando essa área, alguns estudos mais recentes utilizaram *smartphones* para estimar, por exemplo, a qualidade do sono, o tempo sedentário, os locais visitados e o uso do aparelho como indicadores indiretos de comportamento depressivo.^{22,23} A análise de publicações em redes sociais, por exemplo, já revelou alguns padrões linguísticos associados à depressão, como postagens noturnas, menor interação social, vocabulário mais negativo e uso de imagens com paletas de cores esmaecidas.²⁴⁻²⁶

Diante dessas evidências, *softwares* de processamento de linguagem natural, como o *Linguistic Inquiry and Word Count* (LIWC), estão sendo utilizados para identificar sintomas psiquiátricos por meio da análise de conteúdo emocional, cognitivo e social das palavras utilizadas.^{27,28} Algoritmos de inteligência artificial e “*machine learning*” também já foram testados para avaliar risco de suicídio em redes sociais, por meio da análise de padrões de linguagem em *tweets* públicos ou em textos digitados em teclados customizados, com resultados promissores.^{29,30}

Ainda existem barreiras importantes para a utilização segura e eficaz dessas ferramentas na prática clínica.⁵ Um dos principais desafios é a validade ecológica dos dados digitais: como garantir que as informações coletadas no ambiente virtual refletem com fidelidade os estados psicológicos reais dos indivíduos?⁵ Faz-se necessária uma validação rigorosa dos algoritmos, com atenção a falso-positivos e negativos, especialmente em larga escala, bem como avaliações contínuas de desempenho, padrões de acurácia e métricas de efetividade.³ Limitações técnicas adicionais também merecem destaque. Por exemplo, o uso de expressões ambíguas, como “*vou acabar com minha vida social*”, podem ser erroneamente interpretadas como indicativas de risco, mas também podem representar apenas sarcasmo ou hipérbole.³⁰



Embora os sistemas tentem aprender essas sutilezas a partir de exemplos anotados por especialistas, sua eficácia depende diretamente da qualidade e diversidade do conjunto de dados de treinamento.^{30,31} Adicionalmente, o impacto psicológico da vigilância digital não pode ser ignorado. O chamado “efeito Hawthorne” – mudança de comportamento em resposta ao conhecimento de estar sendo observado – pode comprometer a espontaneidade e, paradoxalmente, a autenticidade das informações.^{32,33} Dessa forma, o uso clínico dos dados digitais apresentados pelos pacientes deve ser compreendido com cautela e atenção às suas limitações.

Aspectos legais e éticos também são centrais nesse debate. No Brasil, a Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD – Lei nº 13.709/2018) classifica os dados de saúde como informações sensíveis, exigindo tratamento com o mais alto grau de proteção (Art. 5º, II; Art. 11).³⁴ A coleta e o uso desses dados requerem consentimento livre, informado e inequívoco, com finalidade específica, prazo de retenção definido e clareza sobre os responsáveis pelo acesso às informações (Art. 7º, I; Art. 9º).³⁴ A LGPD também estabelece os princípios da responsabilização e prestação de contas para os agentes de tratamento de dados (Art. 6º, X). A legislação

aduz que a coleta e utilização de dados sensíveis dos pacientes devem seguir medidas rigorosas de segurança da informação. É necessário manter registros formais de coleta e uso, controlar o acesso aos dados e possuir um plano de contingência para eventuais vazamentos.³⁴

O próprio Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 2.217/2018) reforça o dever de confidencialidade (Art. 73) e proíbe a coleta de dados sem consentimento (Art. 22), salvo em situações de risco iminente ou exigência legal.³⁵ Também exige que o paciente seja informado sobre riscos e objetivos do tratamento e tenha sua autonomia preservada (Arts. 31 e 34).³⁵

No contexto do fenótipo digital, isso implica explicar, com clareza e linguagem acessível, como os dados obtidos – localização, análise de sono, interação em redes sociais – serão utilizados e tratados. Registrar expressamente a anuência dos pacientes com um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) garante transparência, autonomia ao paciente e conformidade legal da prática clínica. Idealmente, esse documento deve ser elaborado com o apoio de especialistas em direito da saúde ou proteção de dados, a fim de resguardar tanto pacientes quanto profissionais.

Em suma, a definição clássica de fenótipo – conjunto de características observáveis resultantes da interação entre genes e ambiente – agora se expande para incluir a interação com a tecnologia.^{36,37}

A fenotipagem digital permite mapear tanto traços estáveis quanto estados dinâmicos, com potencial de enriquecer a avaliação clínica de forma contínua e contextualizada.⁷ Embora as barreiras legais, técnicas e éticas ainda sejam significativas, os fenótipos digitais oferecem a possibilidade de transformar a anamnese estática em uma análise dinâmica e longitudinal, baseada na coleta de dados objetivos do cotidiano do paciente.^{3,5,11} Combinados com abordagens tradicionais, esses métodos podem ampliar a acurácia diagnóstica, otimizar o acompanhamento terapêutico e antecipar episódios de instabilidade clínica.^{36,38}

A era digital não exige que abandonemos os princípios da psiquiatria – ao contrário, convida-nos a aprofundá-los. Acompanhar a trajetória digital dos pacientes, no século XXI, pode trazer informações relevantes à anamnese. Isso só é eticamente admissível se for feito com consentimento, transparência e respeito, ampliando o cuidado aos pacientes de forma atenta e estritamente técnica. Sem essas considerações, corre-se o risco de atuar como *stalker*, em evidente desacordo com as melhores práticas clínicas e éticas.



Referências

- Zhang J, Bai H, Lu J, Zheng L. Problematic use of social media: The influence of social environmental forces and the mediating role of copresence. *Heliyon*. Jan 2023;9(1):e12959. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e12959
- Silverman JJ, Galanter M, Jackson-Triche M, Jacobs DG, Lomax JW 2nd, Riba MB, et al. The American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Psychiatric Evaluation of Adults. *Am J Psychiatry*. Aug 1 2015;172(8):798-802. doi:10.1176/appi.ajp.2015.1720501
- Martinez-Martin N, Greely HT, Cho MK. Ethical Development of Digital Phenotyping Tools for Mental Health Applications: Delphi Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. Jul 28 2021;9(7):e27343. doi:10.2196/27343
- Hirschtritt ME, Insel TR. Digital Technologies in Psychiatry: Present and Future. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. Jul 2018;16(3):251-258. doi:10.1176/appi.focus.20180001
- Oudin A, Maatoug R, Bourla A, Ferreri F, Bonnot O, Millet B, et al. Digital Phenotyping: Data-Driven Psychiatry to Redefine Mental Health. *J Med Internet Res*. Oct 4 2023;25:e44502. doi:10.2196/44502
- Bufano P, Laurino M, Said S, Tognetti A, Menicucci D. Digital Phenotyping for Monitoring Mental Disorders: Systematic Review. *J Med Internet Res*. Dec 13 2023;25:e46778. doi:10.2196/46778
- Pizzoli SFM, Manzoni D, Conti L, Ferraris G, Grasso R, Pravettoni G. Issues and opportunities of digital phenotyping: ecological momentary assessment and behavioral sensing in protecting the young from suicide. *Front Psychol*. 2023;14:1103703. doi:10.3389/fpsyg.2023.1103703
- Kemp S. Digital 2023: Global Overview Report. Data Reportal. Accessed 04/04/2025, 2025. <https://datareportal.com/reports/digital-2023-global-overview-report>
- Motorola. Motorola Phone-Life Balance Study. Generations Accessed 14/04/2025, 2025. <https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2018-02/motorola-phone-life-balance-study-topline-2018-02-21.pdf>
- Harari GM, Lane ND, Wang R, Crosier BS, Campbell AT, Gosling SD. Using Smartphones to Collect Behavioral Data in Psychological Science: Opportunities, Practical Considerations, and Challenges. *Perspect Psychol Sci*. Nov 2016;1(6):838-854. doi:10.1177/17456916166650285
- Orsolini L, Fiorani M, Volpe U. Digital Phenotyping in Bipolar Disorder: Which Integration with Clinical Endophenotypes and Biomarkers? *Int J Mol Sci*. Oct 16 2020;21(20):doi:10.3390/ijms21207684
- Jagesar RR, Roozen MC, van der Heijden I, Ikani N, Tyborowska A, Penninx BWJH, et al. Digital phenotyping and the COVID-19 pandemic: Capturing behavioral change in patients with psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. Jan 2021;42:115-120. doi:10.1016/j.euroneuro.2020.11.012
- Brietzke E, Hawken ER, Idzikowski M, Pong J, Kennedy SH, Soares CN. Integrating digital phenotyping in clinical characterization of individuals with mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. Sep 2019;104:223-230. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.07.009
- Vijayan V, Connolly JP, Condell J, McKelvey N, Gardiner P. Review of Wearable Devices and Data Collection Considerations for Connected Health. *Sensors (Basel)*. Aug 19 2021;21(16):doi:10.3390/s21165589
- Sequeira L, Battaglia M, Perrotta S, Merikangas K, Strauss J. Digital Phenotyping with Mobile and Wearable Devices: Advanced Symptom Measurement in Child and Adolescent Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Sep 2019;58(9):841-845. doi:10.1016/j.jaac.2019.04.011
- Pimentel D, Branco D, Brito F, Santos A, Guerreiro T. Typing patterns as digital footprints: enhancing health monitoring. In: Proceedings of CHI'25 Workshop on Envisioning the Future of Interactive Health. New York: ACM; 2025. p. 4.
- WHO. Suicide. Accessed 14/04/2025, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
- Nugent NR, Armye M, Baker S, Brick L, Knopik V, McGeary JE, et al. Adolescents hospitalized for suicidality: biomarkers, social and affective predictors: a cohort study. *BMJ Open*. Oct 3 2022;12(10):e056063. doi:10.1136/bmjopen-2021-056063
- Brent DA, Perper JA, Moritz G, Allman C, Friend A, Roth C, et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. May 1993;32(3):521-9. doi:10.1097/00004583-199305000-00006
- Brivio E, Oliveri S, Guidi P, Pravettoni G. Incidence of PTSD and generalized anxiety symptoms during the first wave of COVID-19 outbreak: an exploratory study of a large sample of the Italian population. *BMC Public Health*. Jun 16 2021;21(1):1158. doi:10.1186/s12889-021-11168-y
- Allen NB, Nelson BW, Brent D, Auerbach RP. Short-term prediction of suicidal thoughts and behaviors in adolescents: Can recent developments in technology and computational science provide a breakthrough? *J Affect Disord*. May 01 2019;250:163-169. doi:10.1016/j.jad.2019.03.044
- Radhakrishnan K, Kim MT, Burgermaster M, Brown RA, Xie B, Bray MS, et al. The potential of digital phenotyping to advance the contributions of mobile health to self-management science. *Nurs Outlook*. Sep-Oct 2020;68(5):548-559. doi:10.1016/j.outlook.2020.03.007
- Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. Jul 15 2018;14(7):1209-1230. doi:10.5664/jcsm.7228
- Choudhury MD, Gamon M, Counts S, Horvitz E. Predicting Depression via Social Media. Proceedings of the International AAAI Conference on Web and Social Media. 2013;7(1). doi:10.1609/icwsm.v7i1.14432
- Stanislaus S, Vinberg M, Melbye S, Frost M, Busk J, Bardram JE, et al. Smartphone-based activity measurements in patients with newly diagnosed bipolar disorder, unaffected relatives and control individuals. *Int J Bipolar Disord*. Nov 2 2020;8(1):32. doi:10.1186/s40345-020-00195-0
- Reece AG, Danforth CM. Instagram photos reveal predictive markers of depression. *EPJ Data Science* 2017 6:1. 2017-08-08;6(1)doi:10.1140/epjds/s13688-017-0110-z
- Fernández-Cabana M, García-Caballero A, Alves-Pérez MT, García-García MJ, Mateos R. Suicidal traits in Marilyn Monroe's Fragments: an LIWC analysis. *Crisis*. 2013;34(2):124-30. doi:10.1027/0227-5910/a000183
- Stirman SW, Pennebaker JW. Word use in the poetry of suicidal and nonsuicidal poets. *Psychosom Med*. Jul-Aug 2001;63(4):517-22. doi:10.1097/00006842-200107000-00001
- Castillo-Sánchez G, Marques G, Dorrnoro E, Rivera-Romero O, Franco-Martín M, de la Torre-Díez I. Suicide Risk Assessment Using Machine Learning and Social Networks: a Scoping Review. *J Med Syst*. Nov 9 2020;44(12):205. doi:10.1007/s10916-020-01669-5
- Oliveira ACD, Diniz EJS, Teixeira S, Teles AS. How can machine learning identify suicidal ideation from user's texts? Towards the explanation of the Boamente system. *Procedia Computer Science*. 2022/01/01;206doi:10.1016/j.procs.2022.09.093
- Sharma SK, Alutaibi AI, Khan AR, Tejani GG, Ahmad F, Mousavirad SJ. Early detection of mental health disorders using machine learning models using behavioral and voice data analysis. *Sci Rep*. May 13 2025;15(1):16518. doi:10.1038/s41598-025-00386-8
- The Hawthorne experiments: First statistical interpretation. *American Sociological Review*. 1978;43(5)doi:10.2307/2094540
- McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol*. Mar 2014;67(3):267-77. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.08.015
- BRASIL. Lei nº 13.709, de 14 de agosto de 2018. Dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014 (Marco Civil da Internet). Brasília, DF: Presidência da República.
- Conselho Federal de Medicina. Código de ética médica: Resolução CFM nº 2.217/2018. Brasília: CFM, 2018.
- Maatoug R, Oudin A, Adrien V, Saudreau B, Bonnot O, Millet B, et al. Digital phenotype of mood disorders: A conceptual and critical review. *Front Psychiatry*. 2022;13:895860. doi:10.3389/fpsyg.2022.895860
- Dawkins R. The extended phenotype. Oxford: Oxford University Press; 1989. 307 p.
- Keller AS, Ball TM, Williams LM. Deep phenotyping of attention impairments and the 'Inattention Biotype' in Major Depressive Disorder. *Psychol Med*. Oct 2020;50(13):2203-2212. doi:10.1017/s0033291719002290

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

escena
Oxalato de Escitalopram

DEPRASIL
CLORIDRATO DE DULOXETINA

imipra
cloridrato de imipramina

Vensate LP
cloridrato de venlafaxina

Vellana
Succinato de
desvenlafaxina
monodratado

REVIA
cloridrato de naltrexona

QuetipinSO
hemifumarato de quetiapina

CINETOL
cloridrato de biperideno

LINHA SAÚDE MENTAL

CONSULTE A BULA COMPLETA UTILIZANDO O QR CODE OU O LINK



ESCENA

<https://www.cristalia.com.br/produto/369/bula-profissional>



DEPRASIL

<https://www.cristalia.com.br/produto/432/bula-profissional>



IMIPRA

<https://www.cristalia.com.br/produto/109/bula-profissional>



VENSATE LP

<https://www.cristalia.com.br/produto/289/bula-profissional>



VELLANA

<https://www.cristalia.com.br/produto/348/bula-profissional>



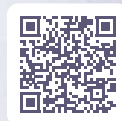
REVIA

<https://www.cristalia.com.br/produto/150/bula-profissional>



QUETIPIN SO

<https://www.cristalia.com.br/produto/444/bula-profissional>



CINETOL

<https://www.cristalia.com.br/produto/63/bula-profissional>

ESCENA® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÃO: EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** INIBIDORES DA MAO. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **REG Nº 1.0298.0496. ÔPRASIL® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÕES:** HIPERSENSIBILIDADE À DULOXETINA OU A SEUS EXCIPIENTES. NÃO DEVE SER USADO EM ASSOCIAÇÃO A UM INIBIDOR DA MONOAMINOXIDASE (IMAO) OU EM, NO MÍNIMO, 14 DIAS APÓS A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM UM IMAO. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** IMAO, ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS, DROGAS INIBIDORAS DA CYP1A2, DROGAS METABOLIZADAS OU INIBIDORAS DA CYP2D6, ÁLCOOL, ANTIÁCIDOS E ANTAGONISTAS H2, FITOTERÁPICOS (*Hypericum perforatum*), DROGAS DO SNC, DROGAS COM ALTAS TAXAS DE LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS, TRIPTANOS. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **REG Nº 1.5143.0033. IMIPRA® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÃO:** USO COMBINADO OU DENTRO DE INTERVALO DE 14 DIAS ANTES OU APÓS TRATAMENTO COM INIBIDOR DA MAO. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** AGENTES SEROTONINÉRGICOS, ANTICOLINÉRGICOS E SIMPATOMIMÉTICOS. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **REG Nº 1.0298.0023. VENSATE LP É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÃO:** USO CONCOMITANTE DA VENLAFAXINA E DE QUALQUER INIBIDOR DA MONOAMINOXIDASE (IMAO). **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** USO CONCOMITANTE DA VENLAFAXINA COM OUTROS AGENTES QUE PODEM AFETAR O SISTEMA NEUROTRANSMISSOR SEROTONÉRGICO NÃO É RECOMENDADO. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **REG Nº 1.0298.0449. VELLANA É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÃO:** NÃO DEVE SER USADO EM ASSOCIAÇÃO A UM INIBIDOR DA MONOAMINOXIDASE (IMAO) OU EM, NO MÍNIMO, 14 DIAS APÓS A DESCONTINUAÇÃO DO TRATAMENTO COM UM IMAO. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** AGENTES QUE PODEM AFETAR O SISTEMA NEUROTRANSMISSOR SEROTONÉRGICO. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **REG Nº 1.0298.0472. REVIA® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÃO:** PACIENTES QUE ESTEJAM RECEBENDO ANALGÉSICOS OPIOIDES. **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** SEGURANÇA E EFICÁCIA DO USO CONCOMITANTE DE NALTREXONA E DISSULFIRAM SÃO DESCONHECIDOS. O USO DE TIORDAZINA COM A NALTREXONA DEMONSTROU PROVOCAR LETARGIA E SONOLÊNCIA. **CLASSIFICAÇÃO:** venda sob prescrição médica. **Só pode ser vendido com retenção da receita. Reg. Nº 1.0298.0164. QUETIPIN® SO É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÃO:** HIPERSENSIBILIDADE A QUALQUER COMPONENTE DA FORMULAÇÃO. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** OUTROS FÁRMACOS COM AÇÃO CENTRAL E ÁLCOOL. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **REG Nº 1.0298.0596. CINETOL® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS. CONTRAINDICAÇÕES:** HIPERSENSIBILIDADE AO CLORIDRATO DE BIPERIDENO. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** FÁRMACOS DE EFEITO ANTICOLINÉRGICO. **SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. CLASSIFICAÇÃO:** VENDA SOB PRESCRIÇÃO. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. **REG Nº 1.0298.0599.**

Material de ajuda visual destinado exclusivamente à classe médica – Proibida a entrega.

Serviço de Atendimento ao Cliente
08007011918

e-mail: sac@cristalia.com.br - site: <https://www.cristalia.com.br/cento>

Horário de Atendimento:
segunda a sexta, das 8:00 às 17:00h

CRISTÁLIA
Sempre um passo à frente...

Se persistirem os sintomas, o médico deverá ser consultado. Agosto/2025



Imagem ilustrativa

Em busca da resposta terapêutica: o desafio do embotamento emocional

O embotamento emocional é um fenômeno descrito em diferentes transtornos mentais, incluindo o transtorno depressivo maior (TDM) e a esquizofrenia.¹⁻³ É um estado caracterizado por redução da expressão emocional verbal e não verbal, podendo levar a prejuízos significativos nas interações sociais.¹⁻³ Nessa condição, emoções positivas e negativas tornam-se atenuadas e o indivíduo perde a capacidade de responder afetivamente a situações que normalmente evocariam reações claras.^{3,4} No TDM, uma condição grave e altamente prevalente, com cerca de 280 milhões de pessoas afetadas no mundo,⁵ o embotamento costuma se manifestar como indiferença, perda de interesse social e redução da capacidade de sentir prazer, aspectos que ampliam o comprometimento funcional e diminuem a qualidade de vida.^{3,6}

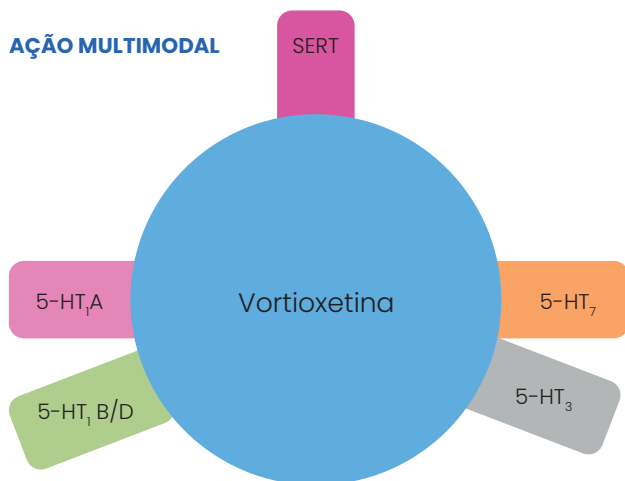
É comum que os pacientes atribuam esse embotamento ao próprio tratamento antidepressivo, o que pode dificultar a adesão.^{4,7} Cerca de 46% a 71% dos usuários de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) ou Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSNs) relatam redução na vivacidade emocional ao longo do tratamento, descrevendo o sentimento de estarem emocionalmente “entorpecidos”,^{7,8} mesmo na presença de melhora parcial dos sintomas depressivos nucleares.⁹ Evidências sugerem que esse fenômeno pode refletir, ao menos em parte, um efeito farmacológico intrínseco dos inibidores da recaptação de serotonina em regiões cerebrais associadas ao processamento emocional, como córtex pré-frontal, estriado ventral e amígdala, levando à diminuição da

reatividade neural tanto a estímulos positivos quanto negativos.¹⁰⁻¹² Em linha com essa hipótese, um estudo recente em indivíduos saudáveis demonstrou que o uso crônico de escitalopram reduz a sensibilidade ao reforço em tarefas de aprendizagem por recompensa, sugerindo que a modulação serotoninérgica pode atenuar a resposta emocional a estímulos positivos.¹⁰

Essas evidências reforçam que a remissão sintomática, quando acompanhada de embotamento afetivo, dificilmente representa recuperação plena.⁴ Isso porque a redução na capacidade de sentir emoções pode ser vivida como perda de espontaneidade, empobrecimento da vida social e afastamento da própria identidade emocional, fatores que comprometem não apenas a remissão,^{6,9} mas o funcionamento e a qualidade de vida do paciente.^{13,14} Diante desse cenário, torna-se essencial buscar opções terapêuticas que aliviem o humor deprimido sem reduzir a responsividade emocional.¹⁵

Entre os antidepressivos usualmente utilizados na clínica, a vortioxetina ganhou destaque devido a sua farmacodinâmica multimodal, que pode conferir benefícios diferenciados no manejo do embotamento afetivo.¹⁶ Isso porque a molécula expande sua atuação para além da inibição da recaptação monoaminérgica tradicional ao combinar a inibição do transportador de serotonina (SERT) com a modulação de múltiplos receptores serotoninérgicos pré e pós-sinápticos como: agonismo total em receptores 5-HT_{1A}, agonismo parcial em receptores 5-HT_{1B} e antagonismo em receptores 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}.^{17,18} (**Figura 1**)

AÇÃO MULTIMODAL



Inibição do SERT

- Agonista do receptor 5-HT_{1A}
- Agonista parcial do receptor 5-HT_{1B}
- Antagonista do receptor 5-HT_{1D}
- Antagonista do receptor 5-HT₃
- Antagonista do receptor 5-HT₇

Aumenta os níveis de todos os 5 neurotransmissores:

- Serotonina
- Dopamina
- Histamina
- Noradrenalina
- Acetilcolina

SERT: transportador de serotonina (do inglês, *serotonin transporter*)

Figura 1. Os diferentes alvos moleculares da vortioxetina

Adaptada e traduzida de: <https://psychscenehub.com/psychinsights/vortioxetine-mechanism-of-action-2/>

Esse mecanismo se distingue dos ISRSs e IRSNs tradicionais, cuja atuação se concentra principalmente na inibição da recaptação monoaminérgica.¹⁷⁻¹⁹ Portanto, a modulação multimodal da vortioxetina permite influenciar múltiplos circuitos neurais além da neurotransmissão serotoninérgica, incluindo vias noradrenérgicas, dopaminérgicas, gabaérgicas e glutamatérgicas em regiões-chave para a regulação do afeto e da cognição, como o córtex pré-frontal e o hipocampo.^{17,20,21} Essa atuação integrada pode contribuir não apenas para o alívio dos sintomas depressivos, mas também para ganhos em domínios cognitivos e emocionais frequentemente comprometidos na depressão maior.^{17,20,21} (**Tabela 1**)

Evidências comparativas em larga escala têm sustentado a relevância clínica desse perfil farmacodinâmico.²² Em uma metanálise de rede publicada na revista *The Lancet*, que reuniu 522 ensaios e 116.477 pacientes com TDM, a vortioxetina apresentou desempenho favorável nos estudos *head-to-head*: maior eficácia em relação a paroxetina, sertralina, venlafaxina

e reboxetina (ORs entre 1,35–1,89), e melhor tolerabilidade quando comparada a paroxetina, sertralina e trazodona (ORs 0,70–0,75).²² Esses resultados posicionam a molécula entre as opções com melhor equilíbrio entre resposta terapêutica e aceitabilidade.^{22,23} De modo consistente, uma segunda metanálise envolvendo 8.547 participantes confirmou benefício significativo em resposta (RR 1,35), remissão (RR 1,33) e cognição (SMD 0,34), com tolerabilidade superior à dos IRSNs (RR 0,90 para eventos adversos) e eficácia comparável aos ISRSs.²³

Quanto à segurança, já foi demonstrado que a vortioxetina apresenta um perfil estável e previsível, sem necessidade de ajustes de dose por idade, sexo ou por diferentes graus de comprometimento renal ou hepático.²⁴⁻²⁶ Além disso, sua absorção não é afetada pela ingestão de alimentos e não foram observadas interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas relevantes com o consumo de álcool, tornando o manejo mais simples e reduzindo barreiras de adesão.²⁴⁻²⁶

Contudo, embora a eficácia antidepressiva e tolerabilidade sejam fundamentais, restaurar a capacidade de sentir e responder emocionalmente também é um marco decisivo na recuperação.^{7,8} Nesse cenário, estudos abertos avaliaram a troca direta para vortioxetina em pacientes com embotamento afetivo persistente após tratamento crônico com ISRSs/IRSNs.^{27,28} No primeiro estudo, publicado em 2021, 143 pacientes com TDM foram acompanhados por 8 semanas após a troca para 10–20 mg/dia de vortioxetina, observando-se redução média de -29,8 pontos no Questionário de Depressão de Oxford (ODQ) ($p < 0,0001$).²⁷ Metade dos participantes deixou de relatar embotamento ao fim do período, e 47% alcançaram remissão depressiva na Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS ≤ 10), com ganhos parciais em motivação e energia, cognição e funcionamento global.²⁷ Além disso, a melhora funcional correlacionou-se parcialmente com a recuperação da responsividade emocional, sugerindo que o embotamento constitui um alvo terapêutico próprio, e não apenas um resquício da sintomatologia depressiva.²⁷

Resultados consistentes foram observados em um estudo subsequente, publicado em 2024.²⁸ Após 8 semanas de vortioxetina 10–20 mg/dia, verificou-se melhora média de 26,0 pontos no ODQ, com benefício distribuído por todos os domínios da escala.²⁸ Ao término do acompanhamento, 70,4% dos pacientes que receberam vortioxetina não apresentavam mais embotamento afetivo, enquanto 53,7% estavam em remissão depressiva (MADRS ≤ 10).²⁸

Tabela 1. Possíveis efeitos e atividades terapêuticas decorrentes do perfil farmacodinâmico da vortioxetina

Alvo	Efeito	Atividade terapêutica proposta
Inibição do SERT	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da serotonina (5-HT) no córtex pré-frontal (CPF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade antidepressiva
Agonista total do receptor 5-HT _{1A} (autorreceptores pré-sinápticos)	<ul style="list-style-type: none"> • Aceleração da dessensibilização (<i>downregulation</i>) do receptor 5-HT_{1A}, levando ao aumento da liberação de serotonina 	<ul style="list-style-type: none"> • Início de ação mais rápido (redução do atraso no início do efeito, associado ao tempo de dessensibilização do receptor 5-HT_{1A})
Agonista total do receptor 5-HT _{1A} (receptores pós-sinápticos)	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição de interneurônios GABA, resultando na liberação de Glu, NA, DA, ACh e Hist no CPF • Aumento da atividade dos neurônios DA da ATV e da liberação mesocortical de DA 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito procognitivo • Atividade antidepressiva (via DA e NA)
Agonista parcial do receptor 5-HT _{1B} (autorreceptores pré-sinápticos)	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 5-HT, Glu, ACh e Hist • Aumento indiretamente da liberação de DA e NA no CPF e no hipocampo 	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade antidepressiva • Efeito procognitivo
Antagonismo do receptor 5-HT _{1D} (autorreceptores pré-sinápticos)	Aumento de serotonina (5-HT)	<ul style="list-style-type: none"> • Supressão do sono REM (melhora do sono)
<ul style="list-style-type: none"> • Antagonismo do receptor 5-HT₃ (receptores pós-sinápticos/heterorreceptores em interneurônios GABA) • Receptores 5-HT₃ no corno dorsal da medula espinhal 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de 5-HT, DA, NA, ACh e Hist no CPF e no hipocampo • Redução da hiperalgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito procognitivo • Atividade antidepressiva • Aumento do sono NREM (melhora do sono) • Controle da dor
<ul style="list-style-type: none"> • Antagonismo do receptor 5-HT₇ (receptores pós-sinápticos/heterorreceptores em interneurônios GABA) • Antagonismo do receptor 5-HT₇ pós-sináptico no corno dorsal da medula espinhal (20% de ocupação) 	<ul style="list-style-type: none"> • A inibição dos neurônios GABAérgicos aumenta a liberação de 5-HT pelo núcleo da rafe • Aumento dos níveis de ACh e NA no CPF medial • Aumento da analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Efeito procognitivo • Redução do sono REM (melhora do sono) • Controle da dor
Aumento do BDNF	<ul style="list-style-type: none"> • Neurogênese e neuroplasticidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade antidepressiva • Efeito procognitivo
Modulação de astrócitos e microglia com redução de citocinas pró-inflamatórias	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da neuroinflamação 	<ul style="list-style-type: none"> • Atividade antidepressiva

GABA: ácido gama-aminobutírico; **Glu:** glutamato; **NA:** noradrenalina; **DA:** dopamina; **ACh:** acetilcolina; **Hist:** histamina; **CPF:** córtex pré-frontal; **ATV:** área tegmental ventral.

Extraída de: <https://psychscenehub.com/psychinsights/vortioxetine-mechanism-of-action-2/>

Destacaram-se ainda ganhos robustos em anedonia, motivação, energia, sono, funcionamento social e ocupacional, com redução média de -9 pontos na Escala de Incapacidade de Sheehan, além de melhora cognitiva evidente desde a primeira semana de tratamento.²⁸

Notadamente, 77,1% da melhora funcional foi diretamente atribuída à recuperação da responsividade emocional, sinalizando que sentir de novo parece ser, para muitos pacientes, o passo que permite retomar vínculos, autonomia e qualidade de vida.²⁸

Consideradas em conjunto, essas evidências reforçam que reconhecer e tratar o embotamento afetivo é essencial para que a remissão sintomática se converta, de fato, em recuperação funcional significativa.^{27,28} Elas também demonstram que a atuação multimodal da vortioxetina pode favorecer a reintegração entre cognição, sensibilidade emocional e participação social.^{27,28} Por fim, quando o tratamento devolve nuances afetivas, motivação e espontaneidade, o paciente deixa de ser mero espectador do próprio percurso terapêutico e retoma o papel de protagonista da própria vida. Essa é, afinal, a meta que se busca: não apenas viver sem sintomas, mas voltar a sentir que se está vivendo.



Referências

1. Sweet LH, Primeau M, Fichtner CG, Lutz G. Dissociation of affect recognition and mood state from blunting in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* Dec 14 1998;81(3):301-8. doi:10.1016/s0165-1781(98)00121-8
2. Lee JS, Chun JW, Yoon SY, Park HJ, Kim JJ. Involvement of the mirror neuron system in blunted affect in schizophrenia. *Schizophr Res.* Jan 2014;152(1):268-74. doi:10.1016/j.schres.2013.10.043
3. Christensen MC, Ren H, Fagioli A. Emotional blunting in patients with depression. Part I: clinical characteristics. *Ann Gen Psychiatry.* Apr 4 2022;21(1):10. doi:10.1186/s12991-022-00387-1
4. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord.* Oct 15 2017;221:31-35. doi:10.1016/j.jad.2017.05.048
5. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* Feb 2022;9(2):137-150. doi:10.1016/s2215-0366(21)00395-3
6. Kikuchi T, Iga JI, Hattori A, Tokuda F, Moriguchi Y, Hoshino T. Impact of Emotional Blunting on Patient Social Function and Depressive Symptoms: A Post Hoc Analysis of a Web-Based Survey in Japanese Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2025;21:841-854. doi:10.2147/ndt.s485109
7. Read J, Williams J. Adverse Effects of Antidepressants Reported by a Large International Cohort: Emotional Blunting, Suicidality, and Withdrawal Effects. *Curr Drug Saf.* 2018;13(3):176-186. doi:10.2174/1574886313666180605095130
8. Read J, Cartwright C, Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants. *Psychiatry Res.* Apr 30 2014;216(1):67-73. doi:10.1016/j.psychres.2014.01.042
9. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry.* Sep 2009;195(3):211-7. doi:10.1192/bjp.bp.108.051110
10. Langley C, Armand S, Luo Q, et al. Chronic escitalopram in healthy volunteers has specific effects on reinforcement sensitivity: a double-blind, placebo-controlled semi-randomised study. *Neuropsychopharmacology.* Mar 2023;48(4):664-670. doi:10.1038/s41386-022-01523-x
11. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry.* Mar 1 2010;67(5):439-45. doi:10.1016/j.biopsych.2009.11.001
12. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Disord.* Dec 1998;51(3):215-35. doi:10.1016/s0165-0327(98)00221-3
13. Christensen MC, Ren H, Fagioli A. Emotional blunting in patients with depression. Part II: relationship with functioning, well-being, and quality of life. *Ann Gen Psychiatry.* Jun 20 2022;21(1):20. doi:10.1186/s12991-022-00392-4
14. Rosenblatt JD, Simon GE, Sachs GS, et al. Treatment effectiveness and tolerability outcomes that are most important to individuals with bipolar and unipolar depression. *J Affect Disord.* Jan 15 2019;243:116-120. doi:10.1016/j.jad.2018.09.027
15. Ma H, Cai M, Wang H. Emotional Blunting in Patients With Major Depressive Disorder: A Brief Non-systematic Review of Current Research. *Front Psychiatry.* 2021;12:792960. doi:10.3389/fpsy.2021.792960
16. Watanabe K, Sumiyoshi T, Kato M, et al. Long-term effectiveness of vortioxetine on achievement of personal goals and work productivity in patients with major depressive disorder: The VGOAL-J study. *Journal of Affective Disorders Reports.* 2025/07/01;21doi:10.1016/j.jadr.2025.100955
17. De Diego-Adeliño J, Crespo JM, Mora F, et al. Vortioxetine in major depressive disorder: from mechanisms of action to clinical studies. An updated review. *Expert Opin Drug Saf.* May 2022;21(5):673-690. doi:10.1080/14740338.2022.2019705
18. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov.* Jan 2019;14(1):81-89. doi:10.1080/17460441.2019.1546691
19. Nawaz A, Mamoon B, Batool TE, et al. Advances in Antidepressant Therapy: Comparing the Efficacy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), and Novel Agents. *Cureus.* Dec 2024;16(12):e76318. doi:10.7759/cureus.76318
20. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* Jan 2015;145:43-57. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.07.001
21. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1297-307. doi:10.2147/ndt.s41387
22. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* Apr 7 2018;391(10128):1357-1366. doi:10.1016/s0140-6736(17)32802-7
23. Zhang X, Cai Y, Hu X, Lu CY, Nie X, Shi L. Systematic Review and Meta-Analysis of Vortioxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder in Adults. *Front Psychiatry.* 2022;13:922648. doi:10.3389/fpsy.2022.922648
24. Chen G, Hojer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet.* Jun 2018;57(6):673-686. doi:10.1007/s40262-017-0612-7
25. Chen G, Nomikos GG, Affinito J, et al. Effects of Intrinsic Factors on the Clinical Pharmacokinetics of Vortioxetine. *Clin Pharmacol Drug Dev.* Nov 2018;7(8):880-888. doi:10.1002/cpdd.577
26. Chen G, Nomikos GG, Affinito J, Zhao Z. Lack of Effect of Vortioxetine on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ethanol, Diazepam, and Lithium. *Clin Pharmacokinet.* Sep 2016;55(9):115-27. doi:10.1007/s40262-016-0389-0
27. Fagioli A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord.* Mar 15 2021;283:472-479. doi:10.1016/j.jad.2020.11.106
28. Christensen MC, Canellas F, Loft H, Montejo Á L. Effectiveness of Vortioxetine for the Treatment of Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder Experiencing Inadequate Response to SSRI/SNRI Monotherapy in Spain: Results from the COMPLETE Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2024;20:1475-1489. doi:10.2147/ndt.s473056

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}



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

VORXE (bromidrato 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) Corruble, 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.

Rivotril®

BIOPAS
a SwiXX BioPharma Company

MEDICAMENTO REFERÊNCIA DESDE 1955!¹

Ansiolítico e Anticonvulsivante²

-  Rivotril® é eficaz no transtorno de ansiedade e seus efeitos adversos são menores (26,7%) vs. alprazolam (48,4%) e lorazepam (43,9%)³
-  Rivotril® é um dos medicamentos com maior meia-vida (20-40 horas) entre os benzodiazepínicos³
-  Ampla indicação (adultos e crianças)²

Preço acessível em todas as apresentações



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



Recomenda-se que, durante o uso de RIVOTRIL®, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Referências: 1. Conforme registro de produto válido na ANVISA, consulta em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Rivotril>. Acesso em: 21 jan. 2026. 2. RIVOTRIL® Bula do produto. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Rivotril>. Acesso em: 28 jan. 2026. 3. Cordioli AV, Pádua AC, Gama CS, Zeni CP, Knjnik DZ, Cechin EM, et al. Seção 1. Medicamentos: Informações Básicas. In: Cordioli AV. Psicofármacos: Consulta Rápida. 4a edição. Porto Alegre: Editora Artmed; 2011. p. 21-314.

RIVOTRIL® (clonazepam) 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** Conforme RDC 96/2008. Devem ser destacadas pelo menos uma contraindicação e uma interação medicamentosa mais frequente, causando impacto visual ao leitor e obedecendo à proporcionalidade de 20% do tamanho da maior fonte utilizada, 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:** Conforme RDC 96/2008. Devem ser destacadas pelo menos uma contraindicação e uma interação medicamentosa mais frequente, causando impacto visual ao leitor e obedecendo à proporcionalidade de 20% do tamanho da maior fonte utilizada. 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.

Indicado para:

LANÇAMENTO

• **TDAH¹**

• **TCA¹**

Novidade
portfólio
SNC TEVA



A TEVA deu mais um passo importante em seu portfólio de produtos para o **Sistema Nervoso Central - SNC**, com o lançamento do medicamento genérico: **Dimesilato de Lisdexanfetamina**, indicado para **TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade)** em crianças, adolescentes e adultos e **Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA)** em adultos.¹

- ✓ **Bioequivalente** ao medicamento referência
- ✓ **Disponível nas principais redes de farmácias**
- ✓ Produzido por uma das maiores empresas de **genéricos do mundo**

Referência: 1. Bula do medicamento. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dimesilato%20de%20lisdexanfetamina&cnpj=05333542000108>. Acesso em Agosto de 2025. Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. AJO-BR-00356.



Acesse a bula do
medicamento
pelo QR Code



SAC 0800 777 8382

teva