



HIGHLIGHTS

**32ND ECNP
CONGRESS**

SETEMBRO, 2019

COPENHAGUE – DINAMARCA

REGULAÇÃO EMOCIONAL NA BIOLOGIA DA INSÔNIA

Dr. Eus van Someren

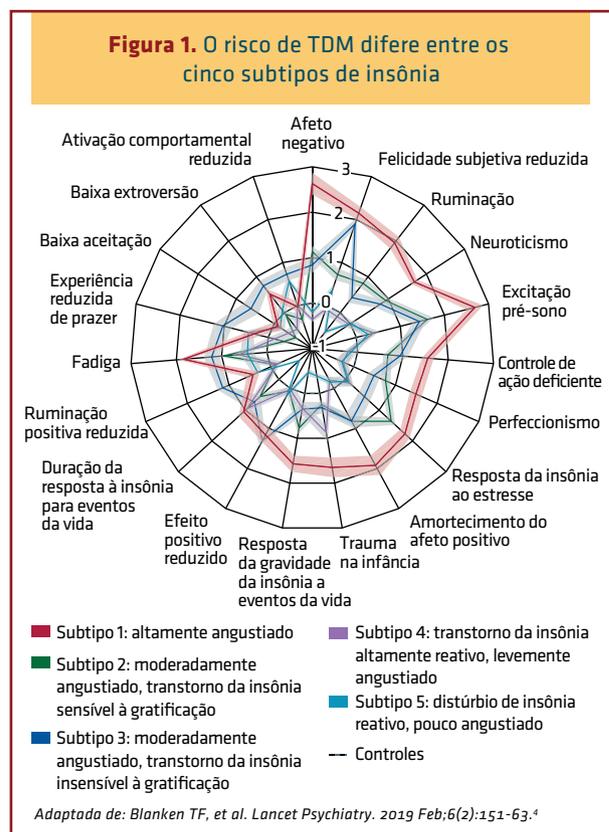
Líder de Grupo no *Netherlands Institute of Neuroscience*, Amsterdã, Holanda.

Estudos de associação genômica (*genome-wide association studies* – GWAS) demonstram que há forte correlação entre o risco de desenvolvimento de insônia e o risco de desenvolvimento de ansiedade, sintomas depressivos, neuroticismo e transtorno depressivo maior (TDM).¹

Em estudo para avaliar o valor agregado do medicamento sobre a terapia cognitivo-comportamental (TCC) para o tratamento agudo da insônia e os efeitos das terapias de manutenção no resultado a longo prazo, determinou-se que, em pacientes com insônia persistente, a adição de medicamentos à TCC resultou em benefícios adicionais durante a terapia aguda, mas os resultados a longo prazo foram otimizados com a interrupção da medicação durante a TCC de manutenção por dois anos.² Por meio da *Network Intervention Analysis* (NIA), como modelo para acompanhar as alterações induzidas pelo tratamento nos sintomas e suas associações ao longo do tempo, concluiu-se que, durante semanas de TCC, os sintomas de insônia melhoram primeiro e os sintomas depressivos melhoram depois.³

No entanto, nem todas as pessoas que têm insônia desenvolvem depressão, provavelmente porque há diferentes tipos de insônia. A subtipagem de pessoas com insônia pode reduzir a heterogeneidade desse transtorno e facilitar a identificação de suas causas subjacentes, o desenvolvimento de tratamentos personalizados e a seleção de pacientes com maior risco de depressão, para a sua prevenção. Há cinco subtipos de insônia, e dois apresentam maior risco de desenvolvimento de depressão. O risco de depressão é

até cinco vezes diferente entre os grupos, o que indica a relevância clínica dos subtipos.⁴ (Figura 1)



O sono é fundamental para a consolidação adequada da memória. O *locus coeruleus* (LC) libera noradrenalina no cérebro, exceto durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM) e antes de cada eixo de sono não REM (NREM). Períodos de silêncio do LC durante o sono após a aprendizagem são essenciais para a geração normal do fuso, potência delta e teta e consolidação das memórias espaciais.⁵

Os pesquisadores também avaliaram a hipótese de que a insônia estaria relacionada a algum transtorno da regulação emocional noturna. Assim, um estudo com 64 participantes demonstrou que não se perdem apenas os benefícios do sono quando o sono é ruim; as pessoas com insônia experimentam um tipo de sono não adaptativo que realmente

agrava o sofrimento percebido fisicamente.⁶ O sono REM fragmentado interfere na resolução noturna do sofrimento. Seu acúmulo pode promover o desenvolvimento da hiperexcitação crônica, ou seja, o sono REM apresenta papel importante na regulação da emoção na insônia, na depressão e no transtorno de estresse pós-traumático.⁷

CONCLUSÃO

- **O TRANSTORNO DA INSÔNIA É UM FATOR DE RISCO PRIMÁRIO PARA DEPRESSÃO.**
- **O SONO REM APRESENTA PAPEL IMPORTANTE NA REGULAÇÃO DA EMOÇÃO NA INSÔNIA, NA DEPRESSÃO E NO TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO.**
- **DURANTE A TERAPIA COGNITIVO- COMPORTAMENTAL, OS SINTOMAS DE INSONIA MELHORAM E, DEPOIS, HÁ MELHORA DOS SINTOMAS DEPRESSIVOS.**

REFERÊNCIAS:

1. Hammerschlag AR, Stringer S, de Leeuw CA, Sniekers S, Taskesen E, Watanabe K, et al. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits. *Nat Genet.* 2017 Nov;49(11):1584-1592. **2.** Morin CM, Vallières A, Guay B, Ivers H, Savard J, Mérette C, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009 May 20;301(19):2005-15. **3.** Blanken TF, Van Der Zweerde T, Van Straten A, Van Someren EJW, Borsboom D, Lancee J. Introducing network intervention analysis to investigate sequential, symptom-specific treatment effects: a demonstration in co-occurring insomnia and depression. *Psychother Psychosom.* 2019;88(1):52-4. **4.** Blanken TF, Benjamins JS, Borsboom D, Vermunt JK, Paquola C, Ramautar J, et al. Insomnia disorder subtypes derived from life history and traits of affect and personality. *Lancet Psychiatry.* 2019 Feb;6(2):151-63. **5.** Swift KM, Gross BA, Frazer MA, Bauer DS, Clark KJD, Vazey EM, et al. Abnormal locus coeruleus sleep activity alters sleep signatures of memory consolidation and impairs place cell stability and spatial memory. *Curr Biol.* 2018 Nov 19;28(22):3599-3609.e4. **6.** Wassing R, Benjamins JS, Talamini LM, Schalkwijk F, Van Someren EJW. Overnight worsening of emotional distress indicates maladaptive sleep in insomnia. *Sleep.* 2019 Apr 1;42(4). pii: zsy268. **7.** Wassing R, Benjamins JS, Dekker K, Moens S, Spiegelhalter K, Feige B, et al. Slow dissolving of emotional distress contributes to hyperarousal. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Mar 1;113(9):2538-43.

RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DO SONO E HUMOR

Dra. Tiina Paunio

Professora de Psiquiatria da Universidade de Helsinque, Finlândia.

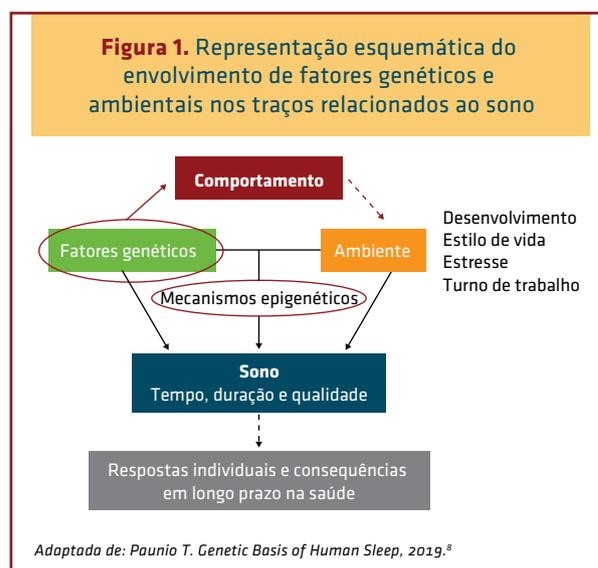
As funções do sono incluem regulação das emoções, restauração das fontes de energia, remoção de produtos residuais do cérebro e restauração da hemostase sináptica (aprendizado e memória). Consequentemente, os distúrbios do sono causam humor irritável e deprimido, alterações no metabolismo de glicose e lipídico, fadiga e efeitos deletérios na cognição. O impacto da restrição ao sono apresenta grande variabilidade entre os indivíduos.^{1,2}

Considera-se a insônia como preditor para uma ampla gama de transtornos psiquiátricos. A insônia é um preditor significativo para o início da depressão [razão de chances (RC): 2,83, intervalo de confiança (IC): 1,55 a 5,17], ansiedade (RC: 3,23, IC: 1,52 a 6,85), abuso de álcool (RC: 1,35, IC: 1,08 a 1,67 e psicose (RC: 1,28, IC: 1,03 a 1,59), ou seja, aumenta o risco para psicopatologias.³

O sono insuficiente é importante na etiologia da depressão e na aposentadoria por invalidez devido à depressão. Isso enfatiza a importância da detecção e do tratamento precoces dos distúrbios do sono.⁴ A insônia na gravidez também aumenta o risco de depressão pós-parto em quase duas vezes.⁵

Os riscos de desenvolvimento de insônia e o risco de desenvolvimento de ansiedade, sintomas depressivos, neuroticismo e transtorno depressivo maior compartilham variabilidade genética.⁶ Um estudo finlandês com gêmeos do mesmo sexo avaliou a satisfação com a vida e a qualidade do sono dos 18.631 indivíduos recrutados. A herdabilidade apresentou-se substancial para ambas as características, mas seu componente genético compartilhado

era relativamente fraco. Esse achado é consistente com a hipótese de que o sono insuficiente pode ter efeitos diretos no cérebro, nas emoções e no humor.⁷ O genótipo pode modificar o comportamento e atuar diretamente no fenótipo, assim como os componentes ambientais.⁸ (Figura 1)



Os distúrbios do sono acarretam alterações sistêmicas no padrão de metilação do DNA. A maioria dessas alterações pode ser revertida, mas algumas podem conferir riscos para a saúde em longo prazo.⁹ Entre os adolescentes, o transtorno depressivo com sintomas do sono está associado a um padrão epigenético distinto de metilação do DNA nos leucócitos. O aumento de posições metiladas diferencialmente em genes relacionados à depressão sináptica a longo prazo enfatiza o papel do sono na plasticidade sináptica e as consequências fisiológicas generalizadas do distúrbio do sono.¹⁰

CONCLUSÃO

- **A perda de sono aguda e crônica tem consequências deletérias para a saúde, mas há grande variabilidade individual.**
- **Insônia é um preditor significativo para uma grande variedade de transtornos psiquiátricos (notavelmente depressão).**
- **A herdabilidade estimada da insônia de estudos de gêmeos é moderada a baixa.**
- **Mecanismos epigenéticos estão envolvidos na trajetória insônia-depressão.**
- **Os estudos sobre alterações sistêmicas na metilação do DNA que ocorrem na insônia e na depressão auxiliam no entendimento dos mecanismos patogênicos e no desenvolvimento de protocolos de tratamento.**

REFERÊNCIAS:

1. Haavisto ML, Porkka-Heiskanen T, Hublin C, Härmä M, Mutanen P, Müller K, et al. Sleep restriction for the duration of a work week impairs multitasking performance. *J Sleep Res.* 2010 Sep;19(3):444-54. 2. Selvi Y, Gulec M, Agargun MY, Besiroglu L. Mood changes after sleep deprivation in morningness-eveningness chronotypes in healthy individuals. *J Sleep Res.* 2007 Sep;16(3):241-4. 3. Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, Kienzler C, Spiegelhalder K, Johann A, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2019 Feb;43:96-105. 4. Paunio T, Korhonen T, Hublin C, Partinen M, Koskenvuo K, Koskenvuo M, et al. Poor sleep predicts symptoms of depression and disability retirement due to depression. *J Affect Disord.* 2015 Feb 1;172:381-9. 5. Pietikäinen JT, Polo-Kantola P, Pölkki P, Saarenpää-Heikkilä O, Paunio T, Paavonen EJ. Sleeping problems during pregnancy-a risk factor for postnatal depressiveness. *Arch Womens Ment Health.* 2019 Jun;22(3):327-37. 6. Hammerschlag AR, Stringer S, de Leeuw CA, Sniekers S, Taskesen E, Watanabe K, et al. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits. *Nat Genet.* 2017 Nov;49(11):1584-92. 7. Paunio T, Korhonen T, Hublin C, Partinen M, Kivimäki M, Koskenvuo M, et al. Longitudinal study on poor sleep and life dissatisfaction in a nationwide cohort of twins. *Am J Epidemiol.* 2009 Jan 15;169(2):206-13. 8. Paunio TM. Genetic Basis of Human Sleep. In: Valli K, Hoss RJ. *Dreams: Understanding Biology, Psychology, and Culture.* Santa Barbara, CA: ABC-CLIO; 2019. p. 42-54. 9. Lahtinen A, Puttonen S, Vanttola P, Viitasalo K, Sulkava S, Pervjakova N, et al. A distinctive DNA methylation pattern in insufficient sleep. *Sci Rep.* 2019 Feb 4;9(1):1193. 10. Ämmälä AJ, Urrila AS, Lahtinen A, Santangeli O, Hakkarainen A, Kantojärvi K, et al. Epigenetic dysregulation of genes related to synaptic long-term depression among adolescents with depressive disorder and sleep symptoms. *Sleep Med.* 2019 Sep;61:95-103.

Os números dos registros profissionais dos autores não foram inseridos em razão de terem sido obtidos no exterior.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA DEPRESSÃO DIRECIONADOS PARA A INSÔNIA: ACOMPANHAMENTO EM LONGO PRAZO DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS

Kerstin Blom

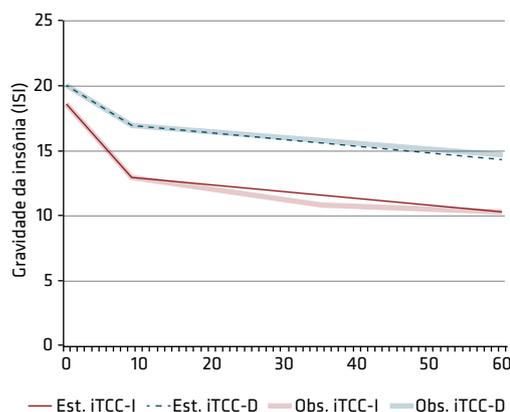
Psicóloga Clínica, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suécia.

Três ensaios clínicos randomizados abordaram insônia e depressão de formas diferentes. No primeiro, a hipótese era de que o tratamento da insônia também trata a depressão. Dessa forma, o estudo comparou a terapia cognitivo-comportamental pela internet para insônia (iTCC-I) com a terapia cognitivo-comportamental pela internet para depressão (iTCC-D). Nesse estudo, o tratamento com iTCC-I foi mais eficaz que o iTCC-D em pacientes com ambos os diagnósticos. Isso indica, de acordo com pesquisas anteriores, que a insônia quando comórbida com depressão não é apenas um sintoma de depressão, mas precisa de tratamento específico.¹ **(Figura 1)**

Portanto, o tratamento para insônia mostrou-se mais eficiente que o tratamento da depressão para a insônia, e nenhum dos dois tratamentos mostrou-se ideal para a depressão.¹

Em outro estudo, os resultados preliminares indicam que a associação de tratamento para insônia e depressão foi mais eficiente que o tratamento para depressão associado ao placebo. Esse estudo ainda não foi publicado e deve ser acompanhado por três anos.

Figura 1. Mudança na gravidade da insônia



ISI: *Insomnia Severity Index*; iTCC-I: terapia cognitivo-comportamental pela internet para insônia; iTCC-D: terapia cognitivo-comportamental pela internet para depressão.

Adaptada de: Blom K, et al. *Sleep*. 2015 Feb 1;38(2):267-77.¹

O último estudo analisou se a melhora do sono pode prevenir a depressão. Esse estudo clínico randomizado com seguimento de três anos comparou a iTCC-I com o tratamento com controle ativo por oito semanas. Quarenta e três participantes foram randomizados para iTCC e 37 (86%) participantes não se submeteram à terapia e forneceram dados primários no seguimento de três anos.²

Após três anos, as reduções na gravidade da depressão foram semelhantes nos dois grupos (tamanho do efeito entre os grupos, $d=0,33$, $p=0,45$), enquanto o tratamento da insônia apresentou efeitos superiores em relação à gravidade da insônia ($d=0,66$, $p<0,05$). No geral, o tratamento da insônia foi, portanto, mais

benéfico que o tratamento da depressão. A implicação para os profissionais, apoiada por pesquisas anteriores, é que pacientes com depressão e insônia comórbidas devem receber TCC para insônia, além de medicamentos ou tratamento psicológico para depressão.²

CONCLUSÃO

- **A iTCC demonstrou efeitos em longo prazo na insônia e na depressão.**
- **A combinação de tratamentos é mais efetiva do que o tratamento para depressão associado ao placebo.**
- **A iTCC reduziu a dependência da medicação para dormir.**
- **O bom sono após o tratamento predisse menos sintomas depressivos em longo prazo (em uma amostra sem depressão).**

REFERÊNCIAS:

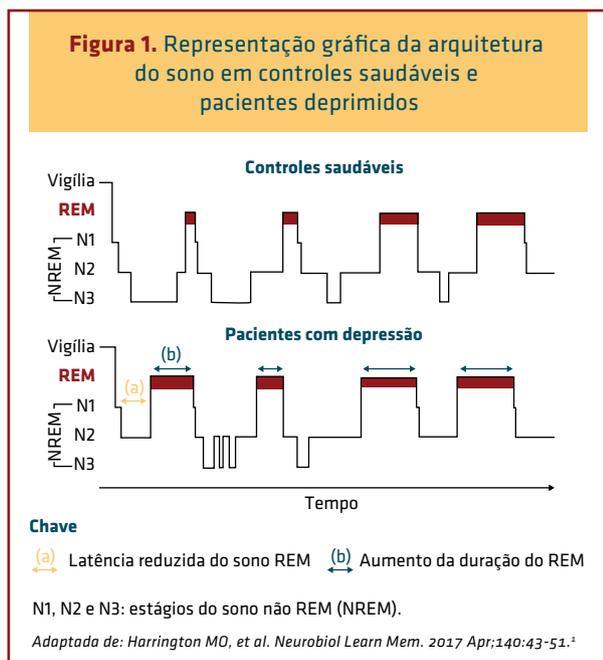
1. Blom K, Jernelöv S, Kraepelien M, Bergdahl MO, Jungmarker K, Ankartjärn L, et al. Internet treatment addressing either insomnia or depression, for patients with both diagnoses: a randomized trial. *Sleep*. 2015 Feb 1;38(2):267-77. **2.** Blom K, Jernelöv S, Rück C, Lindefors N, Kaldo V. Three-Year follow-up comparing cognitive behavioral therapy for depression to cognitive behavioral therapy for insomnia, for patients with both diagnoses. *Sleep*. 2017 Aug 1;40(8).

FUSOS DO SONO E DEPRESSÃO MAIOR

Leonore Bovy

Pós-graduanda de PhD, *Donders Institute for Brain*, Holanda.

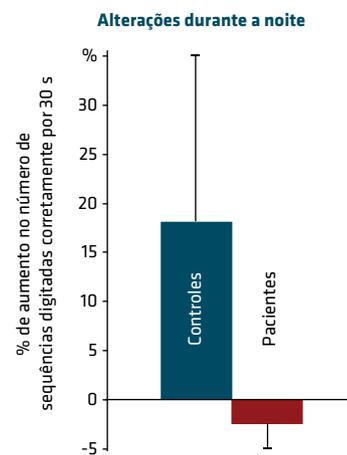
Em uma noite saudável, há predominância de sono não REM (NREM) no início da noite e de sono REM ao final da noite. Já a arquitetura do sono na depressão está associada, entre outras características, à latência reduzida do sono dos movimentos rápidos dos olhos (REM) (o intervalo entre o início do sono e o primeiro período do sono REM) e ao aumento da duração do sono REM, que é mais notável no primeiro período de sono REM.¹ (Figura 1)



Há, também, prejuízo da memória processual nos pacientes com depressão. No primeiro estudo que confirmou a influência da depressão na memória processual, os participantes realizaram tarefas que envolviam digitação de números. Após digitar

a sequência no teclado várias vezes e ocorrer o processo de aprendizado, foram dormir e repetiram a sequência pela manhã. Esse processo de armazenar o conhecimento após o sono é chamado de efeito de consolidação. A *performance* de controles normais e saudáveis demonstra benefício da noite de sono, mas os pacientes com depressão não demonstram essa melhora na *performance*.² (Figura 2)

Figura 2. Treinamento e alterações durante a noite no desempenho do toque dos controles saudáveis e dos pacientes



Adaptada de: Dresler M, et al. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Aug;20(8):553-61.²

Os fusos do sono são padrões específicos no sono; são explosões de alta frequência. Usualmente ocorrem nos estágios 2 e 3 do sono NREM, mas também podem ocorrer no sono REM. Esses fusos foram associados com muitas características cognitivas como inteligência e memória processual.³

Os números dos registros profissionais dos autores não foram inseridos em razão de terem sido obtidos no exterior.

CONCLUSÃO

Existem alterações cerebrais nos pacientes com depressão maior: alterações corticais, redução do tamanho do hipocampo, alterações funcionais e de conectividade funcional, além de mudanças nas vias corticais.⁴

Os fusos se originam no núcleo talâmico e interagem com outras ondas cerebrais originadas no hipocampo, e essa interação está relacionada à consolidação da memória.⁵

REFERÊNCIAS

1. Harrington MO, Pennington K, Durrant SJ. The 'affect tagging and consolidation' (ATaC) model of depression vulnerability. *Neurobiol Learn Mem.* 2017 Apr;140:43-51. **2.** Dresler M, Kluge M, Genzel L, Schüssler P, Steiger A. Impaired off-line memory consolidation in depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010 Aug;20(8):553-61. **3.** Nishida M, Nakashima Y, Nishikawa T. Slow sleep spindle and procedural memory consolidation in patients with major depressive disorder. *Nat Sci Sleep.* 2016 Jan 28;8:63-72. **4.** Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, Sämann PG, Frodl T, Jahanshad N, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry.* 2016 Jun;21(6):806-12. **5.** Latchoumane CV, Ngo HV, Born J, Shin HS. Thalamic spindles promote memory formation during sleep through triple phase-locking of cortical, thalamic, and hippocampal rhythms. *Neuron.* 2017 Jul 19;95(2):424-435.e6.

DEPRESSÃO PÓS-PARTO: COMO REALMENTE SE SENTE?

Lisa Hammond

Codiretora da Empresa More Than a Tick Box.

Profa. Gisèle Apter

Pesquisadora em Psicopatologia e Psiquiatria Perinatal do *Groupe Hospitalier du Havre*.

A depressão pós-parto (DPP) é uma complicação comum e recorrente do parto, frequentemente não diagnosticada e não tratada.^{1,2} Na Europa, apresenta prevalência de 11%,¹ enquanto globalmente afeta entre 10% e 20% das mulheres após o parto, e um terço apresenta o quadro durante a gravidez.² O início da DPP pode ocorrer até um ano após o parto, e os principais sintomas incluem disfunção moderada a grave e ideação suicida.^{2,3}

Desde os anos 1990, sabe-se que há consequências da DPP não tratada no comportamento das crianças, especialmente nos meninos entre 2 e 5 anos. Com o objetivo de avaliar o impacto da DPP sem tratamento nas crianças, realizou-se um grande estudo longitudinal com quase 10 mil mulheres. Nesse estudo, concluiu-se que há risco sete vezes maior de transtorno depressivo maior aos 18 anos de idade nas crianças nascidas de mulheres com DPP, pelo efeito da DPP persistente e grave.⁴

Como a DPP afeta a mãe?

A DPP é uma barreira para a ligação entre a mãe e o bebê. Lisa Hammond detalhou que, quando apresentou DPP, sentia fadiga, inclusive para fazer as coisas rotineiras do dia a dia. Ela também sentia pavor e culpa por temer os dias e as noites com o bebê.

Hammond explicou que mesmo o marido dela não percebeu, pois ela estava sempre lidando e participando das situações normais. “Eu não sabia que o transtorno obsessivo-compulsivo fazia parte dos sintomas de DPP e eu estava continuamente checando as janelas e as portas, pois eu estava convencida de que alguém roubaria meu bebê. Mesmo quando estava quente, as janelas permaneciam fechadas. E não adiantava alguém me falar que nada ia acontecer”, contou Lisa.

Lisa afirmou que geralmente, depois que o bebê nasce, o foco é a criança. Na Inglaterra, as consultas ocorrem a cada seis semanas e são, principalmente, sobre o bebê. Porém, deveriam ser sobre ambos.

Ela apenas foi diagnosticada dois anos após o nascimento do filho. Como já fazia mais de um ano após o parto, Lisa recebeu tratamento ambulatorial com antidepressivos, antipsicóticos e aconselhamento, o que, apesar de tardiamente, melhorou muito o quadro.

Algumas pessoas são mais suscetíveis à depressão que outras, mas ela não apresentava nenhum indicador desse quadro. Portanto, na segunda gestação, estar sob tratamento psiquiátrico com aconselhamento e medicação a auxiliou muito.

Os números dos registros profissionais dos autores não foram inseridos em razão de terem sido obtidos no exterior.

CONCLUSÃO

Como passou por esse transtorno, Lisa acredita que, antes da fase que a paciente precisa se consultar com o médico psiquiatra, deve ser feito mais. Profissionais da saúde devem explicar à paciente grávida sobre o que pode acontecer em relação à sua saúde mental. Há muito foco na gravidez, na amamentação e no parto, mas não há informação em relação à saúde mental. Apter destacou alguns conselhos para os profissionais da saúde ao tratarem alguém com DPP:

- **Algumas vezes as percepções podem impedir as perguntas difíceis.**
- **Apenas porque alguém parece bem externamente não significa que está bem internamente.**
- **Faça as perguntas certas e depois pergunte novamente.**

REFERÊNCIAS

1. Robertson E, Celasun N, Stewart DE. Risk factors for postpartum depression. In: Stewart DE, Robertson E, Dennis CL, Grace SL, Wallington T. Postpartum depression: Literature review of risk factors and interventions. 2003. Disponível em: https://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/mmh%26chd_chapter_1.pdf. Acesso em: 24 set. 2019. **2.** Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Sep 22;392(10152):1058-70. **3.** Langan R, Goodbred AJ. Identification and management of peripartum depression. *Am Fam Physician*. 2016 May 15;93(10):852-8. **4.** Netsi E, Pearson RM, Murray L, Cooper P, Craske MG, Stein A. Association of persistent and severe postnatal depression with child outcomes. *JAMA Psychiatry*. 2018 Mar 1;75(3):247-53.

DESTAQUES SOBRE O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO: TRATAMENTO AGUDO E DE MANUTENÇÃO DA ESQUIZOFRENIA

Dr. Mark Weiser

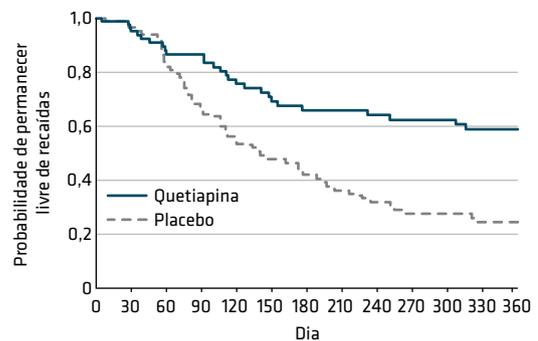
Professor do Departamento de Psiquiatria da Universidade de Tel Aviv, Israel.

Nessa aula, Weiser apresentou os nove artigos mais importantes publicados nos últimos dois anos sobre o tratamento da esquizofrenia. O primeiro estudo abordado foi o OPTIMISE, publicado no *Lancet Psychiatry*. Nesse ensaio, foram recrutados 446 pacientes em 27 centros de estudos na Europa e em Israel. O tratamento ocorreu por quatro semanas com até 800 mg/dia de amisulprida via oral (fase 1). Os pacientes que não atenderam aos critérios de remissão sintomática em quatro semanas foram aleatoriamente designados para continuar a amisulprida ou mudar para olanzapina (≤ 20 mg/dia) durante a fase duplo-cega de seis semanas (fase 2). Os pacientes que não estavam em remissão após 10 semanas receberam clozapina (≤ 900 mg/dia) por mais 12 semanas (fase 3). Na fase 1, 56% dos pacientes apresentaram remissão, enquanto 45% dos pacientes da fase 2 entraram em remissão. Dos 40 pacientes que não estavam em remissão após 10 semanas de tratamento da segunda fase, 28 (70%) iniciaram a clozapina, 18 (64%) completaram o tratamento de 12 semanas e cinco (28%) alcançaram remissão.¹ Ainda, uma metanálise com 17 estudos confirmou que boa parte dos pacientes responde ao tratamento após o primeiro episódio psicótico.²

A manutenção da remissão também é importante. O principal fator de recaída é a interrupção do tratamento com antipsicóticos. Em um estudo, os pacientes que interromperam a medicação após um

ano de tratamento demonstraram mais recaídas que aqueles que permaneceram tratados com quetiapina.³ (Figura 1)

Figura 1. Comparação entre o número de recaídas de pacientes que receberam quetiapina ou placebo após um ano de tratamento



Nº em risco

Quetiapina	89	71	58	56	49	42	39	38	37	36	36	31
Placebo	89	76	62	49	39	33	29	25	22	19	18	16

Nº de recaídas

Quetiapina	0	4	10	10	17	21	23	23	24	25	25	27
Placebo	0	3	13	25	35	39	43	47	50	53	53	55

Adaptada de: Chen EY, et al. *BMJ*. 2010 Aug 19;341:c4024.³

Esses mesmos pacientes foram acompanhados por 10 anos. Os pacientes que descontinuaram o tratamento há 10 anos apresentaram resultados piores, com mais suicídio e sintomas psicóticos mais persistentes.⁴ Ou seja, apesar da resistência da família e dos pacientes, seria mais adequado que os pacientes continuassem o tratamento por mais de um ano.

Na Finlândia, os pesquisadores analisaram os registros farmacêuticos e as hospitalizações de pacientes ambulatoriais. Nessa coorte de quase 30 mil pacientes, aqueles tratados com clozapina ou com antipsicóticos injetáveis de longa duração apresentaram menor número de hospitalizações.⁵ Esse dado foi confirmado por um estudo realizado pelo palestrante, mas o artigo ainda não está publicado.

A eficácia da polifarmácia antipsicótica na prevenção da recaída da esquizofrenia é controversa, e geralmente se acredita que múltiplos fármacos prejudiquem o bem-estar do paciente. Porém, certos tipos de polifarmácia podem ser viáveis no tratamento da esquizofrenia, inclusive podem ser melhores que a monoterapia, como a combinação de aripiprazol com clozapina, que está associada ao menor risco de reinternação.⁶⁻⁹

RESUMO

- **Dois terços dos pacientes no primeiro episódio psicótico respondem bem aos antipsicóticos e entram em remissão.¹**
- **Não há motivo para substituir a medicação de pacientes que não respondem após quatro semanas de tratamento; é melhor aguardar.¹**
- **A clozapina pode ser indicada para não respondedores ao tratamento do primeiro episódio psicótico.¹**
- **Para pacientes em remissão após um ano de tratamento, a interrupção do antipsicótico prediz a recaída, sendo melhor estender o tratamento.³**
- **A recaída após a remissão do primeiro episódio psicótico prediz mau prognóstico em 10 anos.⁴**
- **A polifarmácia pode não ser uma opção tão ruim.⁶⁻⁹**

REFERÊNCIAS

1. Kahn RS, Winter van Rossum I, Leucht S, McGuire P, Lewis SW, Leboyer M, et al. Amisulpride and olanzapine followed by open-label treatment with clozapine in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder (OPTiMiSE): a three-phase switching study. *Lancet Psychiatry*. 2018 Oct;5(10):797-807. 2. Zhu Y, Li C, Huhn M, Rothe P, Krause M, Bighelli I, et al. How well do patients with a first episode of schizophrenia respond to antipsychotics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep;27(9):835-44. 3. Chen EY, Hui CL, Lam MM, Chiu CP, Law CW, Chung DW, et al. Maintenance treatment with quetiapine versus discontinuation after one year of treatment in patients with remitted first episode psychosis: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010 Aug 19;341:c4024. 4. Hui CLM, Honer WG, Lee EHM, Chang WC, Chan SKW, Chen ESM, et al. Long-term effects of discontinuation from antipsychotic maintenance following first-episode schizophrenia and related disorders: a 10 year follow-up of a randomised, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*. 2018 May;5(5):432-42. 5. Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jenedius E, et al. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2017 Jul 1;74(7):686-93. 6. Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of antipsychotic polypharmacy vs monotherapy with psychiatric rehospitalization among adults with schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019 May 1;76(5):499-507. 7. Galling B, Roldán A, Hagi K, Rietschel L, Walyszka F, Zheng W, et al. Antipsychotic augmentation vs. monotherapy in schizophrenia: systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis. *World Psychiatry*. 2017 Feb;16(1):77-89. 8. Correll CU, Rummel-Kluge C, Corves C, Kane JM, Leucht S. Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):443-57. 9. Matsui K, Tokumasu T, Takekita Y, Inada K, Kanazawa T, Kishimoto T, et al. Switching to antipsychotic monotherapy vs. staying on antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2019 Jul;209:50-7.

12201_FQM_BRA_CLE_v4 Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

Os números dos registros profissionais dos autores não foram inseridos em razão de terem sido obtidos no exterior.

CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO PARA PACIENTES QUE APRESENTAM HIPERSENSIBILIDADE AO ESCITALOPRAM OU A QUALQUER UM DE SEUS COMPONENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** COMBINAÇÕES CONTRAINDICADAS: INIBIDORES NÃO SELETIVOS IRREVERSÍVEIS DA MAO (MONOAMINOXIDASE), PIMOZIDA, INIBIDOR SELETIVO REVERSÍVEL DA MAO-A (MOCLOBEMIDA), INIBIDOR NÃO SELETIVO REVERSÍVEL DA MAO (LINEZOLIDA), INIBIDOR SELETIVO IRREVERSÍVEL DA MAO-B (SELEGILINA), PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT.

Unitram® (oxalato de escitalopram). **Apresentações:** Comprimidos Revestidos de 10, 15 e 20 mg - embalagens com 07 ou 30 comprimidos. **Indicações:** indicado para tratamento e prevenção da recaída ou recorrência da depressão; tratamento do transtorno do pânico, com ou sem agorafobia; tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG); tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social) e tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC). **Contra-indicações:** Este medicamento é contra-indicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um de seus componentes. O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase) não-seletivos irreversíveis é contra-indicado. A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex: moclobemida) reversíveis ou linezolida (IMAO não-seletivo reversível) é contra-indicada devido ao risco de síndrome serotoninérgica. Pacientes diagnosticados com prolongamento do intervalo QT ou síndrome congênita do DT longo. Uso concomitante com medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT. Não usar Unitram® durante a gravidez, a menos que a necessidade seja clara e seja avaliado cuidadosamente o risco-benefício do uso deste medicamento. Se o Unitram® for usado durante a gravidez, não interromper abruptamente. A descontinuação deverá ser gradual. **Lactação:** O escitalopram é excretado no leite materno. Mulheres em fase de amamentação não devem ser tratadas com escitalopram. **Fertilidade:** Estudos em animais mostraram que o citalopram pode afetar a qualidade do esperma. **Advertências e precauções:** Ansiedade paradoxal: Alguns pacientes com transtorno do pânico podem apresentar sintomas de ansiedade intensificados no início do tratamento com antidepressivos. Esta reação paradoxal geralmente desaparece dentro de 02 semanas durante o tratamento contínuo. Recomenda-se uma dose inicial baixa para reduzir a probabilidade de um efeito ansiogênico paradoxal. **Convulsões:** Os ISRS podem diminuir o limiar convulsivo. Aconselha-se precaução quando administrada com outros medicamentos capazes de diminuir o limiar convulsivo (antidepressivos, por exemplo (tríclicos, ISRS) neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos butirofenonas) melfloquina, bupropiona e tramadol). Mania: Descontinuar os ISRSs em qualquer paciente que entre em fase maníaca. **Diabetes:** Em pacientes diabéticos, o tratamento com ISRSs poderá alterar o controle glicêmico (hipoglicemia ou hiperglicemia), possivelmente devido à melhora dos sintomas depressivos. **Suicídio/pensamentos suicida ou piora clínica:** Como não há uma melhora expressiva nas primeiras semanas de tratamento, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados até que uma melhora significativa ocorra. É observado na prática clínica um aumento do risco de suicídio no início do tratamento, quando há uma pequena melhora parcial. As mesmas precauções indicadas nos casos de tratamento dos pacientes com depressão devem ser aplicadas quando são tratados pacientes com outros transtornos psiquiátricos. **Acatisia/agitação psicomotora:** O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatisia, caracterizada por uma inquietude desagradável ou desconfortável e necessidade de se movimentar associada à incapacidade de ficar sentado ou em pé, parado. Quando ocorre é mais comum nas primeiras semanas de tratamento. Os pacientes que desenvolverem estes sintomas podem piorar dos mesmos com o aumento da dose. **Hiponatremia:** provavelmente relacionada à secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), foi relatada como efeito adverso raro com o uso de ISRSs. Geralmente se resolve com a descontinuação do tratamento. Deve-se ter cautela com pacientes de risco, como idosos, cirróticos ou em uso concomitante de medicamentos que sabidamente podem causar hiponatremia. **Hemorragia:** Há relatos de sangramentos cutâneos anormais, tais como equimoses e púrpura. Recomenda-se seguir a orientação do médico no caso de pacientes em tratamento com ISRSs concomitantemente com medicamentos conhecidos por afetar a função de plaquetas. **Eletroconvulsoterapia (ECT):** A experiência clínica no uso combinado de ISRSs e ECT é limitada, portanto recomenda-se cautela. **Síndrome serotoninérgica:** Recomenda-se precaução se o escitalopram for usado concomitantemente com medicamentos com efeitos serotoninérgicos, tais como o sumatriptano ou outros triptanos, como tramadol e triptofano, Erva de São João. A utilização concomitante de ISRSs e produtos fitoterápicos contendo Erva de São João (Hypericum perforatum) pode resultar no aumento da incidência de reações adversas. Sintomas de descontinuação: Sintomas de descontinuação quando o tratamento é interrompido são comuns, especialmente se a descontinuação for abrupta. **Doença coronariana:** Devido à limitada experiência clínica, recomenda-se cautela em pacientes com doença coronariana. **Prolongamento do intervalo QT:** O escitalopram mostrou causar um aumento do prolongamento do intervalo QT dose-dependente. Recomenda-se precaução nos pacientes que apresentam bradicardia significativa, ou que sofreram infarto agudo do miocárdio recentemente ou com insuficiência cardíaca descompensada. Se ocorrerem sinais de arritmia cardíaca durante o tratamento com escitalopram o tratamento deve ser descontinuado e deve ser realizado um ECG. Glaucoma de ângulo fechado: Os ISRSs, inclusive o escitalopram, podem ter um efeito no tamanho da pupila resultando em miíriase. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Interações medicamentosas:** Combinações contra-indicadas: Inibidores não seletivos Irreversíveis da MAO (Monoaminoxidase), Pimozida, inibidor seletivo reversível da MAO-A (Moclobemida), Inibidor não seletivo reversível da MAO (Linezolida), inibidor seletivo irreversível da MAO-B (Selegilina), prolongamento do intervalo QT. **Combinações que exigem precaução quando utilizadas:** Drogas de ação serotoninérgica, medicamentos que diminuem o limiar convulsivo, lítio, triptofano, Erva de São João, hemorragia, álcool, medicamentos indutores de hipocalcemia/hipomagnesemia. Efeito de outros medicamentos na farmacocinética do escitalopram: É necessária cautela na administração concomitante de escitalopram com inibidores da CYP2C19 (por ex.: omeprazol, azomeprazol, fluvoxamina, lansoprazol, ticlopidina) ou cimetidina. Poderá ser necessária a redução da dose de escitalopram baseada na monitoração dos efeitos colaterais durante o tratamento concomitante. **Efeito do escitalopram na farmacocinética de outros medicamentos:** O escitalopram é um inibidor moderado da enzima CYP2D6. Quando coadministrado com medicamentos cuja metabolização seja catalisada por esta enzima e cujo índice terapêutico é estreito, por exemplo, flecainida, propafenona e metoprolol (quando usados para tratamento de insuficiência cardíaca), ou alguns medicamentos que agem no sistema nervoso central e que são metabolizados principalmente pela CYP2D6, por exemplo antidepressivos como a desipramina, clomipramina e nortriptilina ou antipsicóticos como a risperidona, tioridazina e o haloperidol. Pode ser necessário o ajuste da dose. **Reações adversas:** As reações adversas são mais frequentes durante a primeira ou segunda semana de tratamento e, geralmente, diminuem de intensidade e frequência com a continuação do tratamento. **Reações muito comuns (>1/10):** cefaleia e náusea. **Reações comuns (>1/100 a <1/10):** diminuição do apetite, aumento do apetite, aumento do peso, ansiedade, inquietude, sonhos anormais, diminuição da libido, anorgasmia feminina, insônia, sonolência, tonturas, parestesias, tremores, sinusite, bocejo, diarreia, constipação, vômitos, boca seca, aumento da sudorese, artralgias, mialgias, em homens distúrbios na ejaculação e impotência, fadiga e preeixia. **Reações incomum (>1/1000 e <1/100):** perda de peso, bruxismo, agitação, irritabilidade, ataques de pânico, estado confusional, alterações no paladar e no sono, síncope, miíriase, distúrbios visuais, tinitus, taquicardia, epístaxe, hemorragia gastrointestinal, urticária, alopecia, eritema (rash), prurido, em mulheres metrorragia e menorreia, edema. **Reações raro (>1/10000 e <1/1000):** Reação anafilática, agressividade, despersonalização, alucinações, síndrome serotoninérgica e bradicardia. **Posologia:** Os comprimidos são administrados por via oral, uma única vez ao dia. Podem ser tomados em qualquer momento do dia, com ou sem alimentos. Engolir os comprimidos com água, sem mastigá-los. A segurança de doses acima de 20 mg não foi demonstrada. **Tratamento da depressão e prevenção de recaídas:** A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, a dose pode ser aumentada até um máximo de 20 mg diários. Usualmente 2-4 semanas são necessárias para obter uma resposta antidepressiva. Após remissão dos sintomas, tratamento por pelo menos 6 meses é requerido para consolidação da resposta. **Tratamento do transtorno do pânico com ou sem agorafobia:** Recomenda-se uma dose inicial de 5 mg na primeira semana de tratamento, antes de se aumentar a dose para 10 mg por dia, para evitar a ansiedade paradoxal que pode ocorrer nesses casos. **Tratamento do transtorno de ansiedade social (fobia social):** A dose usual é de 10 mg/dia. Para o alívio dos sintomas são necessárias de 02 a 04 semanas de tratamento, geralmente. **Tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG):** A dose inicial usual é de 10mg/dia. Dependendo da resposta individual do paciente, a dose pode ser aumentada para um máximo de 20 mg/dia. **Tratamento do transtorno obsessivo compulsivo (TOC):** A dose usual é de 10 mg/dia. Dependendo da resposta individual, decrescer a dose para 5 mg/dia ou aumentar até um máximo de 20 mg/dia. **Pacientes idosos:** Considerar a dosagem inicial de 5mg uma vez ao dia. Dependendo da resposta individual do paciente a dose pode ser aumentada até 10 mg diariamente. **ESTE MEDICAMENTO NÃO É RECOMENDADO EM CRIANÇAS.** M.S.: 1.0390.0197. Farnocinâmica S/A. CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br. Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

CONTRAINDICAÇÃO: CONTRAINDICADO A PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À PREGABALINA OU A QUALQUER COMPONENTE DA FÓRMULA. A PREGABALINA PARECE TER EFEITO ADITIVO NO PREJUÍZO DA FUNÇÃO COGNITIVA E COORDENAÇÃO MOTORA GROSSEIRA CAUSADO PELA OXICODONA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** A PREGABALINA PODE POTENCIALIZAR OS EFEITOS DO ETANOL E LORAZEPAM.

Prefiss® (pregabalina). **Apresentações:** Cápsulas - pregabalina 75 mg - Embalagens contendo 15 e 30 cápsulas e Cápsulas - pregabalina 150 mg - Embalagens contendo 15 e 30 cápsulas. **Indicações:** Dor Neuropática; Epilepsia; Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG); Fibromialgia. **Contra-indicações:** Prefiss® é contra-indicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à pregabalina ou a qualquer componente da fórmula. **Advertências e precauções:** Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de lactase ou má-absorção de glicose-galactose não devem utilizar pregabalina. Alguns pacientes diabéticos sob tratamento com pregabalina que obtiverem ganho de peso podem necessitar de ajuste da medicação hipoglicêmica. Houve relatos de reações de hipersensibilidade, incluindo casos de angioedema. Pregabalina deve ser descontinuado imediatamente se ocorrerem sintomas de angioedema, tais como edema facial, perioral ou da via aérea superior. O tratamento com pregabalina está associado com tontura e sonolência, que pode aumentar a ocorrência de acidentes (queda) na população idosa. Houve relatos pós-comercialização de perda de consciência, confusão e dano mental. Portanto, pacientes devem ser alertados para ter cautela até que os efeitos potenciais de pregabalina sejam familiares. Visão borrada transitória e outras alterações na acuidade visual foram reportadas por pacientes tratados com pregabalina. A descontinuação da pregabalina pode resultar na resolução ou melhora desses sintomas visuais. Foram observados sintomas de retirada em alguns pacientes após a descontinuação do tratamento prolongado e de curto prazo com pregabalina. Os seguintes eventos foram mencionados: insônia, dor de cabeça, náusea, ansiedade, hiper-hidrose, diarreia, síndrome gripal, nervosismo, depressão, dor, convulsão e tontura. O paciente deve ser informado sobre estes eventos no início do tratamento. As convulsões, incluindo estado epiléptico e convulsões do tipo grande mal, podem ocorrer durante o uso ou logo após a descontinuação de pregabalina. A pregabalina não é conhecida como sendo ativa em locais de receptores associados com abuso de drogas. Como é o caso com qualquer droga ativa do SNC, deve-se avaliar cuidadosamente o histórico de pacientes quanto ao abuso de drogas e observá-los quanto a sinais de mau uso ou abuso da pregabalina. Foi relatada melhora da função renal após a descontinuação ou redução da dose de pregabalina. Houve relatos pós-comercialização de insuficiência cardíaca congestiva em alguns pacientes recebendo pregabalina. Devido aos dados limitados de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave, pregabalina deve ser administrado com cautela nesses pacientes. A ideação e o comportamento suicida foram relatados em pacientes tratados com agentes antiepilépticos em diversas indicações. Os pacientes devem ser monitorados para sinais de ideação e comportamento suicida e, o tratamento apropriado deve ser considerado. **Uso durante a Gravidez:** Não há dados adequados sobre o uso de pregabalina em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial a humanos é desconhecido. Portanto, pregabalina não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o benefício à mãe justifique claramente o risco potencial ao feto. Métodos contraceptivos eficazes devem ser utilizados por mulheres com potencial de engravidar. Pregabalina é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. **Uso durante a Lactação:** não é recomendada a amamentação durante o tratamento com pregabalina. **Efeitos sobre a Habilidade de Dirigir e Operar Máquinas:** A pregabalina pode causar tontura e sonolência que, portanto, podem prejudicar a habilidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir, operar máquinas complexas, ou se engajar em outras atividades potencialmente perigosas até que se saiba se este medicamento afeta a sua capacidade de executar tais atividades. Este medicamento contém LACTOSE. **Interações medicamentosas:** A pregabalina provavelmente não inibe o metabolismo de fármacos in vitro e nem se liga a proteínas plasmáticas. A pregabalina pode potencializar os efeitos do etanol e lorazepam. A pregabalina parece ter efeito aditivo no prejuízo da função cognitiva e coordenação motora grosseira causado pela oxicodeona. Em experiência pós-comercialização, houve relatos de insuficiência respiratória e coma em pacientes sob tratamento de pregabalina e outros medicamentos depressores do SNC. Eventos relacionados à redução da motilidade do trato gastrointestinal inferior (por ex, obstrução intestinal, íleo paraliótico, constipação) quando a pregabalina foi coadministrada com medicamentos que têm o potencial para produzir constipação, tais como analgésicos opioides. Não foram conduzidos estudos de interação farmacodinâmica específica em voluntários idosos. **Reações adversas:** As reações adversas mais comuns que resultaram em descontinuação nos grupos de tratamento com pregabalina foram tontura e sonolência, em geral, de intensidade leve a moderada. **As reações adversas comuns foram:** Aumento de apetite, confusão, desorientação, irritabilidade, humor eufórico, diminuição da libido, insônia, ataxia, coordenação anormal, transtorno do equilíbrio, amnésia, distúrbios de atenção, dificuldades de memória, tremores, disartria, parestesia, sedação, letargia, visão turva, diplopia, vertigem, vômitos, distensão abdominal, constipação, boca seca, flatulência, disfunção erétil, edema periférico, edema, marcha anormal, sensação de embriaguez, sensação anormal, fadiga e aumento de peso. As seguintes reações adversas foram relatadas durante a pós-comercialização. **Sistema imune:** hipersensibilidade, angioedema, reação alérgica. **Sistema nervoso:** dor de cabeça, perda de consciência e prejuízo cognitivo. **Oftalmológicos:** ceratite. **Cardíacos:** insuficiência cardíaca congestiva, Respiratório, torácico e mediastinal: edema pulmonar. **Gastrointestinais:** náusea, diarreia e edema da língua. **Pele e tecido subcutâneo:** inchaço da face, prurido. **Renais e urinários:** retenção urinária. Sistema reprodutor e mamas: ginecomastia. **Distúrbios gerais:** mal-estar. **Psiquiátricos:** agressividade e ideação suicida. Uso em Idosos (acima de 65 anos de idade): Num total de 998 pacientes idosos, não foram observadas diferenças quanto a segurança geral, em comparação aos pacientes com menos de 65 anos de idade. **Posologia:** Uso via oral e deve ser ingerido com ou sem alimentos. A dose é de 150 a 600 mg/dia divididas em duas ou três doses. Dor Neuropática: A dose inicial recomendada é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia) para maioria dos pacientes. Com base na resposta individual e na tolerabilidade do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após um intervalo de 3 a 7 dias e, se necessário, até uma dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia após mais uma semana. Epilepsia: A dose inicial recomendada é de 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia), com ou sem alimentos. Com base na resposta e tolerabilidade individuais do paciente, a dose poderá ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia após

1 semana. A dose máxima de 300 mg duas vezes ao dia pode ser atingida após mais 1 semana. Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG): A dose varia de 150 a 600 mg/dia, divididas em duas ou três doses. A necessidade para o tratamento deve ser reavaliada regularmente. Fibromialgia: A dose recomendada é de 300 a 450 mg/dia. A dose deve ser iniciada com 75 mg duas vezes ao dia (150 mg/dia) e pode ser aumentada para 150 mg duas vezes ao dia (300 mg/dia) em uma semana baseado na eficácia e tolerabilidade individuais. Descontinuação do Tratamento: Se Prefiss® for descontinuado, recomenda-se que isto seja feito gradualmente durante, no mínimo, 1 semana. **Uso em Pacientes com Insuficiência Renal:** A redução da dosagem em pacientes com a função renal comprometida deve ser individualizada de acordo com o clearance de creatinina. Para pacientes submetidos à hemodiálise, a dose diária de deve ser ajustada com base na função renal. Além da dose diária, uma dose suplementar deve ser administrada imediatamente após cada tratamento de 4 horas de hemodiálise. **Uso em Pacientes com Insuficiência Hepática:** Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática. **Uso em Crianças e Adolescentes (12 a 17 anos de idade):** A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos abaixo de 12 anos de idade e adolescentes (12 a 17 anos) para as indicações aprovadas (incluindo epilepsia). O uso em crianças não é recomendado. **Uso em Pacientes Idosos (acima de 65 anos de idade):** Pacientes idosos podem necessitar de redução da dose devido à diminuição da função. Dose Omitida Caso o paciente esqueça-se de tomar Prefiss® no horário estabelecido, deve tomá-lo assim que lembrar. Entretanto, se já estiver perto do horário de tomar a próxima dose, deve esquecer-se a dose esquecida e tomar a próxima. Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado. MS: 1.0390.0188. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br.

CONTRAINDICAÇÕES: ESTE MEDICAMENTO É CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA À DULOXETINA OU A QUALQUER UM DOS SEUS EXCIPIENTES. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAO):** COM BASE NA MEIA-VIDA DA DULOXETINA, DEVEM-SE PASSAR, NO MÍNIMO, CINCO DIAS DA INTERRUPÇÃO DO CLORIDRATO DE DULOXETINA ATÉ O INÍCIO DE UM TRATAMENTO COM UM IMAO.

Abreitia® (cloridrato de duloxetina). **Apresentações:** Cápsula dura de liberação retardada 30 mg- cloridrato de duloxetina - embalagem contendo 7 e 30 cápsulas e cápsula dura de liberação retardada 60 mg- cloridrato de duloxetina - embalagem contendo 7 e 30 cápsulas. **Indicações:** é indicado para o tratamento de: transtorno depressivo maior; dor neuropática periférica diabética; fibromialgia (FM) em pacientes com ou sem transtorno depressivo maior (TDM); estados de dor crônica associados à dor lombar crônica; estados de dor crônica associados à dor devido à osteoartrite de joelho (doença articular degenerativa) em pacientes com idade superior a 40 anos; transtorno de ansiedade generalizada. Transtorno de ansiedade generalizada (ansiedade e preocupação excessivas, presentes na maioria dos dias, por pelo menos seis meses). **Contraindicações:** Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à duloxetina ou a qualquer um dos seus excipientes. O cloridrato de duloxetina não deve ser administrado concomitantemente com inibidores da monoaminooxidase (IMAO) e deve ser administrado, no mínimo, 14 dias após a interrupção do tratamento com um IMAO. Com base na meia-vida da duloxetina, deve-se aguardar, no mínimo, 5 dias após a interrupção do tratamento com este medicamento, antes de se iniciar o tratamento com um IMAO. **Advertências:** **Suicídio:** a possibilidade de uma tentativa de suicídio é inerente ao transtorno depressivo maior e a outros transtornos psiquiátricos e pode persistir até que ocorra uma remissão significativa dos sintomas depressivos. Os médicos devem incentivar seus pacientes a relatarem, a qualquer momento, quaisquer tipos de pensamentos ou sentimentos afilivos. **Ativação de mania / hipomania:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de mania. **Convulsões:** cloridrato de duloxetina deve ser usado com cuidado em pacientes com histórico de convulsão. **Miúria:** deve-se tomar cuidado ao se prescrever este medicamento para pacientes com aumento da pressão intraocular ou para aqueles com risco de glaucoma de ângulo fechado. **Insuficiência renal ou hepática:** foram descritas concentrações plasmáticas elevadas de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min) ou com insuficiência hepática grave. **Elevação das enzimas hepáticas:** elevações nas enzimas hepáticas foram vistas em alguns pacientes tratados com cloridrato de duloxetina em estudos clínicos. Este medicamento deve ser usado com cautela em pacientes que façam uso considerável de álcool ou que tenham evidência de doença hepática preexistente. **Aumento da pressão sanguínea:** o cloridrato de duloxetina está associado ao aumento da pressão sanguínea em alguns pacientes. **Hiponatremia:** casos de hiponatremia (índice sérico de sódio menor que 110 mmol/L) foram relatados muito raramente. **Sangramento anormal:** pode ocorrer risco de sangramentos, incluindo sangramentos gastrointestinais. Por isso, deve-se ter cuidado ao se administrar este medicamento em pacientes que façam uso de anticoagulantes e/ou substâncias que afetem a coagulação (por exemplo: Aspirina® e anti-inflamatórios não esteroidais - AINEs). **Carcinogênese e Mutagênese:** É desconhecida a relevância destas informações obtidas em estudos com camundongos e em humanos. **Danos à fertilidade:** Em um estudo de fertilidade em fêmeas, o nível sem efeito observável (NOEL) para toxicidade materna, toxicidade reprodutiva e toxicidade relativa ao desenvolvimento foi de 10 mg/Kg/dia. **Gravidez (categoria C):** não houve estudos bem-controlados e adequados em mulheres grávidas. Devido ao fato dos estudos de reprodução animal nem sempre predizerem a resposta em humanos, este medicamento deve ser usado em gestantes somente se o benefício potencial justificar o risco para o feto. Sintomas de descontinuação (por exemplo: hipotonia, tremor, nervosismo, dificuldade de alimentação, desconforto respiratório e convulsões) podem ocorrer no recém-nascido caso a mãe use cloridrato de duloxetina próximo ao parto. A maioria dos casos ocorreu no nascimento ou poucos dias após. **Lactação:** a duloxetina é excretada no leite materno. A dose infantil diária estimada, baseada em mg/Kg, é de aproximadamente 0,14% da dose materna. Devido à segurança de cloridrato de duloxetina em crianças ser desconhecida, não é recomendável amamentar durante o tratamento com este medicamento. **Trabalho de parto e no parto:** o efeito de cloridrato de duloxetina sobre o trabalho de parto e no parto em humanos é desconhecido. Este medicamento deve ser usado durante o trabalho de parto e no parto somente se o benefício justificar o risco potencial para o feto. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Efeitos não teratogênicos:** recém-nascidos expostos a ISRS ou IRSN no final do 3º trimestre desenvolveram complicações, exigindo hospitalização prolongada, suporte respiratório e alimentação via sonda. **Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:** Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Avaliação de pacientes quanto ao transtorno bipolar:** Embora não haja estudos clínicos estabelecidos sobre o assunto, acredita-se que o tratamento de tais episódios com um antidepressivo isolado possa aumentar a probabilidade de antecipação de um evento maníaco/misto em pacientes com risco para desenvolverem o transtorno bipolar. **Deve-se observar que este medicamento não está aprovado para o tratamento de depressão bipolar. Síndrome serotoninérgica:** o desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica com potencial risco de vida ao paciente pode ocorrer com o uso com cloridrato de duloxetina, em particular com o uso concomitante de drogas serotoninérgicas (incluindo triptanos) e com drogas que prejudicam o metabolismo da serotonina (incluindo IMAOs). **Uso pediátrico: este medicamento não é indicado para uso em pacientes menores de 18 anos. Atenção diabéticos: contém açúcar. Interações medicamentosas: Inibidores da monoaminooxidase (IMAO):** houve relatos de reações graves, às vezes fatais, em pacientes recebendo um inibidor da recaptção de serotonina em combinação com um IMAO. **Antidepressivos tricíclicos (ATC):** deve-se ter cuidado com a administração simultânea de antidepressivos tricíclicos (ATC) e duloxetina, pois esta pode inibir o metabolismo dos ATC. **Drogas metabolizadas pela CYP1A2:** em um estudo clínico, a farmacocinética da teofilina, um substrato da CYP1A2, não foi afetada de forma significativa pela coadministração com cloridrato de duloxetina (60 mg, duas vezes ao dia). **Inibidores da CYP1A2:** Aconselha-se cautela ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP1A2 (por exemplo: alguns antibióticos à base de quinolona) e, nesse caso, uma dose mais baixa de cloridrato de duloxetina deve ser usada. **Drogas metabolizadas pela CYP2D6:** deve-se ter cuidado quando se administrar cloridrato de duloxetina com medicamentos predominantemente metabolizados pela CYP2D6 e com índice terapêutico estreito. **Inibidores da CYP2D6:** Aconselha-se cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina com inibidores da CYP2D6 (por exemplo: ISRS). **Drogas metabolizadas pela CYP3A:** não se espera um aumento ou diminuição no metabolismo de substratos da CYP3A (por exemplo: contraceptivos orais ou outras drogas esteroidais) associado ao tratamento com cloridrato de duloxetina. No entanto, estudos clínicos ainda não foram realizados para avaliar este parâmetro. **Drogas metabolizadas pela CYP2C9:** Em um estudo clínico, a farmacocinética da S-warfarina, um substrato da CYP2C9, não foi significativamente afetada pela duloxetina. **Alcool:** três pacientes tratados com cloridrato de duloxetina tiveram lesões hepáticas manifestadas através da elevação de ALT e bilirrubina total, com evidência de obstrução. **Antiácidos e antagonistas H2:** é aconselhável cuidado ao se administrar cloridrato de duloxetina para pacientes que possam apresentar retardado no esvaziamento gástrico (por exemplo: alguns pacientes diabéticos). Medicamentos que aumentam o pH gastrointestinal podem promover uma liberação precoce de duloxetina. **Fitoterápicos:** a ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum durante o uso concomitante de cloridrato de duloxetina com preparações fitoterápicas que contenham a Erva de São João (*Hypericum perforatum*). **Drogas com altas taxas de ligação a proteínas plasmáticas:** a duloxetina encontra-se altamente ligada a proteínas plasmáticas (> 90%). Portanto, a administração de cloridrato de duloxetina a pacientes tomando outra droga que esteja altamente ligada a proteínas plasmáticas pode causar aumento das concentrações livres da outra droga. **Triptanos:** houve raros relatos de síndrome serotoninérgica com o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina e um triptano. **Exames laboratoriais e não laboratoriais:** em estudos clínicos para o tratamento da dor neuropática periférica diabética, observou-se um pequeno aumento na glicemia de jejum e no colesterol total dos pacientes que usaram cloridrato de duloxetina. Já em estudos clínicos para transtorno depressivo maior, observou-se pequenos aumentos médios nos exames para dosagem de TGP (ALT), TGO (AST), CK (CPK) e fosfatase alcalina. **Nicotina:** a biodisponibilidade de cloridrato de duloxetina parece ser cerca de um terço mais baixa em fumantes do que em não-fumantes. **Reações adversas:** Durante os estudos para o tratamento do transtorno depressivo maior, os seguintes eventos adversos foram descritos com o uso de cloridrato de duloxetina (N=3.779): **Reações muito comuns (> 10%):** boca seca, náusea, fadiga, diminuição do apetite, tontura, dor de cabeça, constipação, diarreia, vômito, miúria, visão borrada, sonolência e insônia. **Reações comuns (> 1% e < 10%):** palpitação, zumbido no ouvido, vertigem, visão borrada, constipação, diarreia, vômito, dispepsia, dor abdominal, flatulência, fadiga, sede, queda, diminuição de peso, aumento da pressão sanguínea, diminuição do apetite, rigidez muscular, achados laboratoriais relacionados à alterações de enzimas hepáticas, dor musculoesquelética, espasmo muscular, parestesia, tontura, sonolência, tremor, parestesia, insônia, aumento da pressão sanguínea, alteração do orgasmo, diminuição da libido, ansiedade, agitação, sonhos anormais, alteração da frequência urinária, distúrbio da ejaculação e atenção, bruxismo, suores noturnos, disfunção erétil, retardado na ejaculação, disúria, dor orofaríngea, bocejo, hiperidrose, suores noturnos, prurido e rubor. **Reação incomum (> 0,1% e < 1%):** taquicardia, vertigem, dor de ouvido, miúria, distúrbio visual, ressecamento ocular, eructação, gastroenterite, hipotireoidismo, gastrite, hemorragia gastrointestinal, estomatite, disfgia, sensação de anormalidade, sensação de frio, sensação de calor, mal estar, sede, calafrio, laringite, aumento de peso, contração muscular, distúrbio de atenção e da marcha, aumento do colesterol, desidratação, rigidez muscular, letargia, disgeusia, mioclonia, baixa qualidade do sono, distúrbios do sono, bruxismo, desorientação, apatia, noctúria, hesitação urinária, retenção urinária, disúria, diminuição do fluxo urinário, noctúria, poliúria, diminuição do fluxo urinário, dor testicular, disfunção sexual, distúrbio menstrual, reação de fotossensibilidade, suor frio, dermatite de contato, maior tendência à contusão, extremidades frias e hipotensão ortostática. **Reação rara (> 0,01% e < 0,1%):** dor de ouvido, halitose, reação de fotossensibilidade, dermatite de contato, hipotensão ortostática, mioclonia, odor urinário anormal, distúrbio menstrual, sintomas da menopausa e constrição da orofaringe. **Posologia:** Abreitia® deve ser administrado por via oral, independentemente das refeições. Não administrar mais que a quantidade total de Abreitia® recomendada para períodos de 24 horas. Caso o paciente se esqueça de tomar uma dose, deverá tomá-la assim que lembrar. Entretanto, se for quase a hora da próxima dose, o paciente deverá pular a dose esquecida e tomar imediatamente a dose planejada. **Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. Tratamento inicial** para transtorno depressivo maior, dor neuropática periférica diabética, fibromialgia, estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho, transtorno da ansiedade generalizada e doses para pacientes com insuficiência renal: O tratamento com cloridrato de duloxetina deve ser iniciado com uma dose de 60 mg, administrada uma vez ao dia. Para alguns pacientes pode ser conveniente iniciar o tratamento com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante uma semana, de forma a permitir que os pacientes adaptem-se à medicação, antes de aumentar a dose para 60 mg, administrada uma vez ao dia. Não há evidências de que doses superiores a 60 mg/dia confirmem benefícios adicionais. A segurança de doses acima de 120 mg, uma vez ao dia não foi adequadamente avaliada. É consenso que os episódios agudos do transtorno depressivo maior e de ansiedade generalizada (TAG) necessitam de uma terapia farmacológica de manutenção, geralmente por vários meses ou mais longa. Este medicamento deve ser administrado em uma dose total de 60 mg e de 60-120 mg (TAG), uma vez ao dia. **Dor neuropática periférica diabética** - A eficácia de cloridrato de duloxetina deve ser avaliada individualmente, já que a progressão da dor neuropática periférica diabética é bastante variável e o controle da dor é empírico. **Fibromialgia** - A eficácia de cloridrato de duloxetina no tratamento da fibromialgia foi demonstrada em estudos placebo-controlados por até 3 meses. **Estados de dor crônica associados à dor lombar crônica e a dor devido à osteoartrite de joelho** - A eficácia de cloridrato de duloxetina não foi estabelecida em estudos placebo-controlados além de 13 semanas. **Interrupção do tratamento** - Quando o tratamento com cloridrato de duloxetina precisar ser interrompido é recomendável que se faça uma redução gradual de sua dose (devendo ser reduzida pela metade ou administrada em dias alternados) por um período, de no mínimo, 2 semanas antes da interrupção completa do tratamento. Se após a diminuição da dose de cloridrato de duloxetina, ou sua suspensão, surgirem sintomas intoleráveis, deve-se considerar retornar à dose de cloridrato de duloxetina usada antes de sintomas serem descritos. Posteriormente, a interrupção poderá ser novamente instituída, mas com uma diminuição mais gradual da dose. **Dose para pacientes com insuficiência hepática:** não é recomendada a administração de cloridrato de duloxetina em pacientes com insuficiência hepática. Entretanto, em situações em que houver uma avaliação médica criteriosa, uma dose mais baixa e menos frequente de Cloridrato de duloxetina deverá ser considerada. **Dose para pacientes idosos:** para transtorno da ansiedade generalizada, o tratamento com cloridrato de duloxetina deve iniciar com a dose de 30 mg, uma vez ao dia, durante duas semanas, antes de aumentar a dose para 60 mg. Consequentemente, pacientes podem se beneficiar de doses acima de 60 mg, uma vez ao dia. A dose máxima estudada é de 120 mg por dia. Para todas as outras indicações, nenhum ajuste de dose é recomendado para pacientes idosos. MS: 1.0390.0192. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 08000 25 01 10. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br.

Referências Bibliográficas: 1. Bula do produto Unitrans® 2. Bula do produto Prefiss® 3. Bula do produto Abreitia®

1600008126 - Fev/2020

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

0800 025 0110
sac@fqm.com.br

FQM

Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES¹

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

Prefiss®

pregabalina



INDICAÇÕES²

- Dor Neuropática
- Fibromialgia
- Transtorno de ansiedade generalizada

ABRETIA®

Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES³

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática