

WPA 2019

19th WORLD CONGRESS OF PSYCHIATRY

Lisboa, Portugal. Agosto de 2019

HIGHLIGHTS



Acesse o arquivo digital.
Use a câmara do
smartphone ou tablet.

FQM | FARMA[®]
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

PSICOSE CONTÍNUA COMO PARADIGMA DE RESISTÊNCIA AO TRATAMENTO NA ESQUIZOFRENIA

Jose Rubio

Professor-Assistente da *The Donald and Barbara Zucker School of Medicine*, de Nova York, Estados Unidos

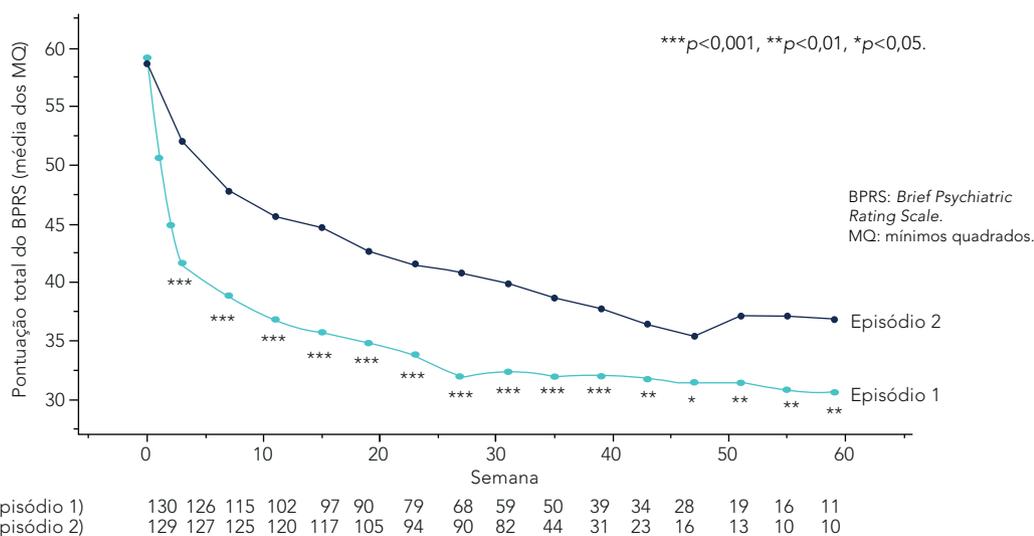
A esquizofrenia refratária ao tratamento afeta cerca de um em cada três indivíduos com esquizofrenia, resultando em carga e incapacidade desproporcionais.¹ Desde a aprovação da clozapina pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1988 para essa indicação, houve muito debate sobre a nosologia, o curso da doença, a neurobiologia e a psicofarmacologia da doença refratária. Essas discussões trouxeram progressos substanciais, embora ainda existam desafios.

Na seção de Atualização no Tratamento da Esquizofrenia Resistente, o Professor-Assistente da *The Donald and Barbara Zucker School of*

Medicine, de Nova York, Estados Unidos, Jose Rubio, explicou que a falha na manutenção da resposta ao tratamento, que ocorre em 15% a 30% dos pacientes apesar da adesão confirmada à manutenção com antipsicóticos, é um paradigma possivelmente relacionado à esquizofrenia refratária ao tratamento.¹

Os pacientes com esquizofrenia geralmente respondem bem ao tratamento depois do primeiro episódio de psicose, mas o mesmo não ocorre nos episódios seguintes, ou seja, os pacientes tendem a responder de forma diferente ao longo do tratamento da doença.² (Figura 1)

Figura 1. Alterações nas pontuações totais da BPRS ao longo do tempo ao comparar o primeiro ao segundo episódio (N = 130)



Adaptada de: Takeuchi H, et al. *Neuropsychopharmacology*. 2019 May;44(6):1036-42.²

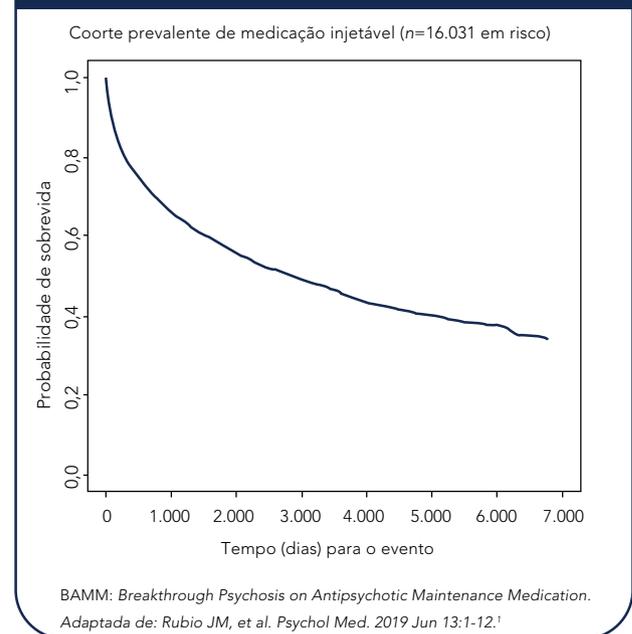
No entanto, apesar da existência do fenótipo resistente ao tratamento, é muito difícil estudá-lo, pois a incidência pontual de não adesão ao tratamento com antipsicóticos é de 35% a 60%. A não adesão ao tratamento está associada ao risco quatro vezes maior de recaída. Além disso, um terço dos pacientes considerados refratários ao tratamento apresenta concentrações plasmáticas subterapêuticas de antipsicóticos.^{1,3}

Em uma coorte nacional de 47.964 indivíduos tratados por distúrbios do espectro da esquizofrenia na Finlândia entre 1 de janeiro de 1996 e 31 de dezembro de 2015, o episódio psicótico sob tratamento de manutenção com antipsicóticos (*Breakthrough Psychosis on Antipsychotic Maintenance Medication – BAMB*) foi definido como hospitalização por psicose, mesmo com continuidade do tratamento com antipsicóticos injetáveis de ação prolongada ou antipsicóticos orais por mais de oito semanas.¹

Em 20 anos, houve 16.031 episódios apesar do tratamento com antipsicóticos injetáveis, ou seja, adesão virtualmente garantida. A incidência de BAMB foi de 31,5%.³ (**Figura 2**) Com o tratamento oral contínuo, houve 42.867 episódios, resultando em uma incidência de BAMB de 31,1%. Os pesquisadores concluíram que BAMB

foi relativamente comum, mesmo com adesão confirmada por antipsicóticos injetáveis. A instabilidade da doença no início do tratamento foi responsável pela maioria dos casos, mas a recaída após anos de tratamento contínuo ainda permaneceu prevalente.¹

Figura 2. BAMB durante o tratamento contínuo com antipsicóticos injetáveis



Conclusões

- Cerca de um a cada três pacientes com esquizofrenia com adesão ao tratamento assegurada apresenta piora dos seus sintomas, apesar do tratamento.¹
- Isso pode ocorrer em uma proporção dos casos, embora haja remissão confirmada dos sintomas.¹
- O estudo desse fenômeno pode ajudar a entender alguns dos mecanismos envolvidos na refratariedade ao tratamento.

Referências: 1. Rubio JM, Taipale H, Correll CU, Tanskanen A, Kane JM, Tiihonen J. Psychosis breakthrough on antipsychotic maintenance: results from a nationwide study. Psychol Med. 2019 Jun 13:1-12. 2. Takeuchi H, Siu C, Remington G, Fervaha G, Zipursky RB, Foussias G, et al. Does relapse contribute to treatment resistance? Antipsychotic response in first- vs. second-episode schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2019 May;44(6):1036-42. 3. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. World Psychiatry. 2013 Oct;12(3):216-26.

ENVELHECIMENTO E DEMÊNCIA

Sintomas psicóticos e envelhecimento cerebral

Frederico Simões do Couto

Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal

Embora a esquizofrenia seja geralmente considerada uma doença com início no final da adolescência ou no início da vida adulta, uma minoria considerável de pacientes começa a ficar doente na meia-idade ou na velhice. Inconsistências nos sistemas de diagnóstico e nomenclatura, juntamente com a tendência da maioria dos pesquisadores de esquizofrenia de atribuir psicoses de início tardio a fatores orgânicos, levaram esses casos a ocupar uma posição ambígua em relação à esquizofrenia.¹

Nem a Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição (CID-10), nem o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª edição (DSM-IV), contêm diagnósticos codificáveis separados para esquizofrenia de início tardio. A atual visão “oficial” parece ser que todos os casos que satisfazem os critérios diagnósticos da esquizofrenia, independentemente da idade de início, se enquadram na mesma categoria de doença.¹

Em termos de epidemiologia, o perfil dos sintomas e as fisiopatologias identificadas, os diagnósticos de esquizofrenia de início tardio (*late onset schizophrenia* – LOS), com início da doença após 40 anos de idade, e psicose tipo esquizofrênica de

início muito tardio (*very-late-onset schizophrenia-like psychosis* – VLOSLP), com início após 60 anos, são válidos e apresentam utilidade clínica.¹

Em relação à neuropsicologia, as habilidades cognitivas e a função intelectual demonstram redução similar na LOS, na VLOSLP e na esquizofrenia de início na idade adulta (*adult onset schizophrenia* – AOS). A redução na função executiva é menos pronunciada na psicose de início tardio quando comparada à de início precoce. Os pacientes com VLOSLP apresentam maior comprometimento cognitivo e em relação a novos sintomas do que os indivíduos com LOS, enquanto os pacientes com AOS demonstram *performance* intermediária.²

Além disso, em relação à de início precoce, a VLOSLP e a LOS apresentam maior preponderância feminina e menor evidência da influência de histórico familiar positivo.^{1,3}

Clinicamente, os pacientes com esquizofrenia de início mais tardio apresentam menos alucinações auditivas e mais sensoriais, menos sintomas negativos e desordem dos pensamentos e maior sucesso ocupacional.³

Conclusão

VLOSLP, de acordo com a definição do consenso, provavelmente é heterogênea e inclui condições comuns à demência prodrômica, condições raras de demência e psicose não deteriorativa. As variáveis sociodemográficas, clínicas e, talvez, neurobiológicas apontam para um transtorno específico, mas não está claro o impacto da VLOSLP no tratamento e no prognóstico.¹⁻³

Referências: 1. Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):172-8. 2. Van Assche L, Morrens M, Luyten P, Van de Ven L, Vandenbulcke M. The neuropsychology and neurobiology of late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017 Dec;83:604-21. 3. Hanssen M, van der Werf M, Verkaik M, Arts B, Myin-Germeys I, van Os J, et al. Comparative study of clinical and neuropsychological characteristics between early-, late and very-late-onset schizophrenia-spectrum disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Aug;23(8):852-62.

A hipótese neuroinflamatória do *delirium*

Joaquim Cerejeira

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição (DSM-5), estabelece os seguintes critérios para o *delirium*:¹

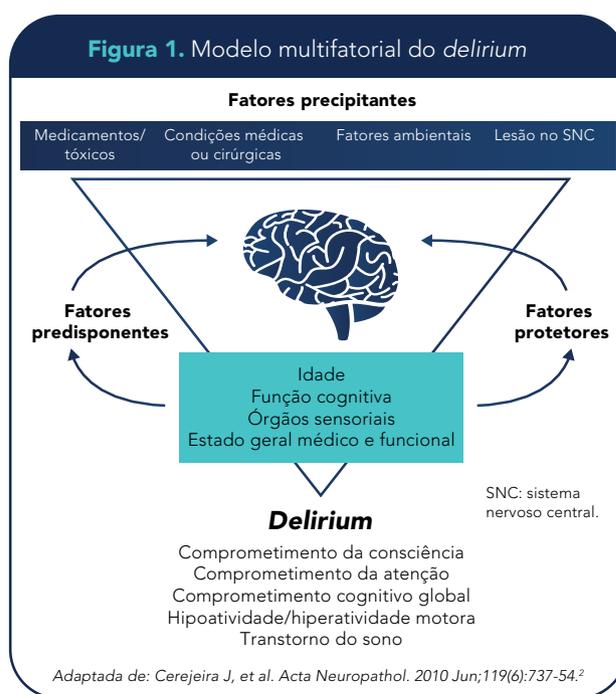
- A.** Perturbação da atenção (ou seja, capacidade reduzida para direcionar, focalizar, manter e mudar a atenção) e da consciência (menor orientação para o ambiente).
- B.** A perturbação se desenvolve em breve período de tempo (normalmente de horas a poucos dias), representa uma mudança da atenção e da consciência basais e tende a oscilar quanto à gravidade ao longo de um dia.
- C.** Perturbação adicional na cognição (como déficit de memória, desorientação, linguagem, capacidade visuoespacial ou percepção).
- D.** As perturbações dos Critérios A e C não são mais bem explicadas por outro transtorno neurocognitivo preexistente, estabelecido ou em desenvolvimento e não ocorrem no contexto de um nível gravemente diminuído de estimulação, como no coma.
- E.** Há evidências a partir da história, do exame físico ou de achados laboratoriais de que a perturbação é uma consequência fisiológica direta de outra condição médica, intoxicação ou abstinência de substância (devido a uma droga de abuso ou a um medicamento), de exposição a uma toxina ou de que ela se deva a múltiplas etiologias.

A fisiopatologia do *delirium* envolve a interação entre fatores predisponentes, precipitantes e protetores. (**Figura 1**)

Há muitos fatores envolvidos para o *delirium*. As duas teorias mais aceitas são a que envolve o sistema colinérgico e a da inflamação e sistema imunológico.

As células do sistema nervoso central (SNC) reagem à presença de sinais imunes periféricos, levando à produção de citocinas e outros mediadores no

cérebro, além da proliferação celular e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por meio de um complexo sistema de interações, o que leva a uma intensa reação neuroinflamatória cerebral.²

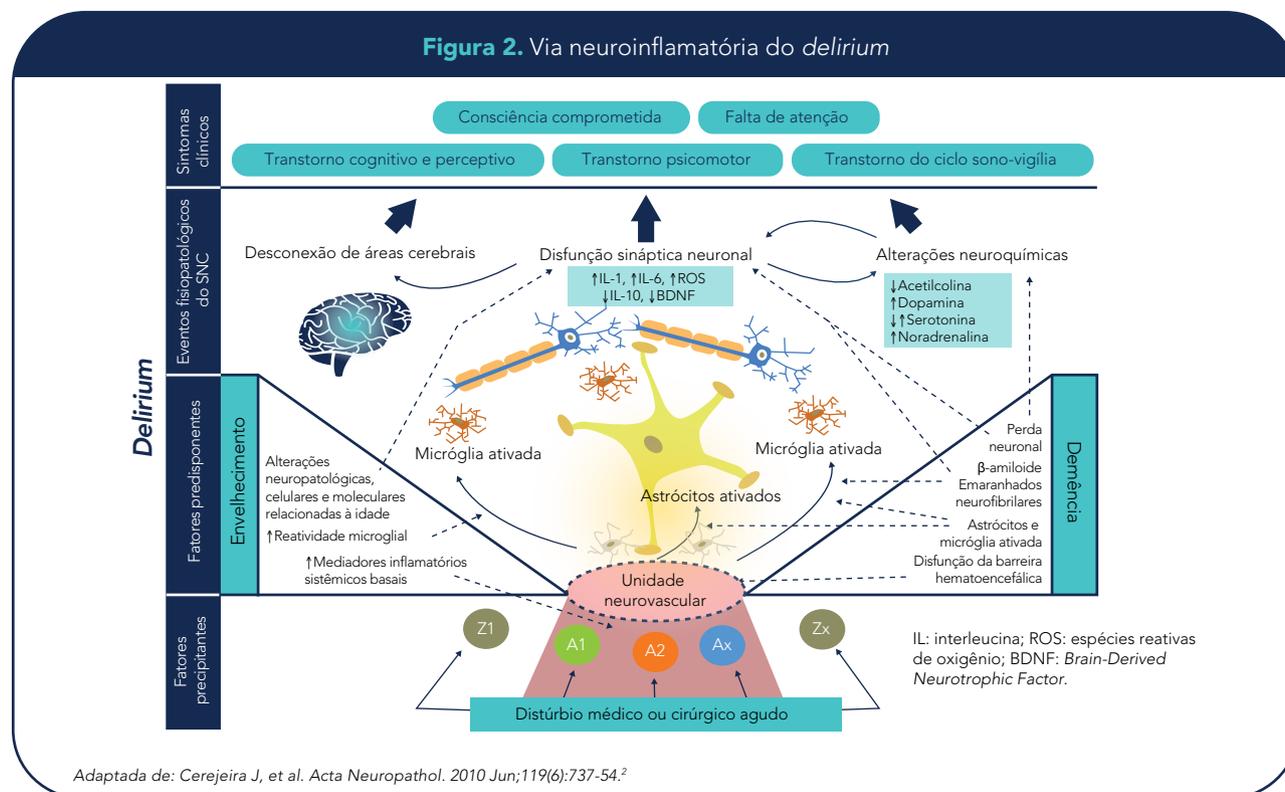


A interação inicial dos mediadores inflamatórios circulantes com a unidade neurovascular ocorre por meio de um grande número de receptores e está associada a um aumento da permeabilidade paracelular da barreira hematoencefálica. Além da inflamação sistêmica, outros fatores afetam a integridade dessa barreira, incluindo hipóxia, isquemia e dor. O reconhecimento de estímulos inflamatórios periféricos na barreira é seguido por uma cascata de eventos que levam à ativação da micróglia e subsequente modulação de células adjacentes, incluindo astrócitos e neurônios.²

A inflamação sistêmica aguda geralmente leva à disfunção cognitiva, à apatia, ao distúrbio emocional e do sono, ou seja, apresenta certa semelhança

com o *delirium*.² Da mesma forma, estudos com roedores usando lipopolissacarídeos, citocinas e procedimentos cirúrgicos estabeleceram que a estimulação imune periférica induz um estado agudo e transitório caracterizado por sonolência, anorexia e apatia, juntamente com comprometimento cognitivo.² Assim, a inflamação periférica gera disfunção

sináptica neuronal, desconexão de áreas cerebrais, alterações neuroquímicas e déficits cognitivos agudos. Ainda, quanto mais idoso o paciente, mais grave pode ser o quadro, principalmente se já houver doença neurodegenerativa.² Inclusive o *delirium* pode acelerar a trajetória de declínio cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer.³ (Figura 2)



Conclusões

- As evidências sobre os processos neuroinflamatórios subjacentes aos sintomas neurocognitivos e comportamentais agudos após inflamação sistêmica fornecem informações importantes para a formulação desse modelo etiopatogênico abrangente de *delirium*.²
- No contexto desse modelo multifatorial, complexo e dinâmico, a via neuroinflamatória pode ser um processo importante subjacente ao *delirium* quando o indivíduo é exposto a uma condição inflamatória sistêmica aguda como infecção ou cirurgia.²
- Esse modelo não exclui a contribuição de outros fatores relevantes para a síndrome, como hipóxia, desidratação, desequilíbrio eletrolítico e medicamentos. Presumivelmente, a interação sinérgica entre esses fatores pode resultar em uma falha aguda complexa e simultânea de várias vias fisiológicas envolvidas na homeostase cerebral.²

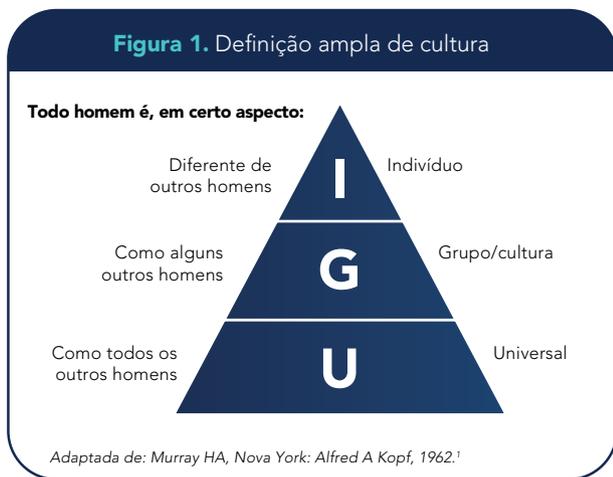
Referências: 1. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ª ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2014. 2. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol.* 2010 Jun;119(6):737-54. 3. Fong TG, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Yap L, Rudolph JL, et al. Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009 May 5;72(18):1570-5.

MIGRAÇÃO E MEDICAÇÃO: UMA VISÃO TRANSCULTURAL

Kenneth Fung

Professor-Associado da Universidade de Toronto, Canadá

Em uma perspectiva ampla de cultura, é possível dizer que os homens são todos iguais. Em uma perspectiva universal, os homens são iguais a alguns outros homens, definindo um grupo ou cultura, e cada ser humano é diferente do outro, definindo-o como indivíduo.¹ (Figura 1)



Em geral, as recomendações terapêuticas são realizadas de modo universal. Já para os terapeutas, o ser humano é visto como indivíduo. No entanto, todos nós pertencemos a grupos culturais.¹

No atendimento de pessoas de outras culturas ou diversidades, algumas sistematizações podem ajudar. O DSM-5 recomenda que o Esboço de Formulação Cultural tenha avaliação sistemática das categorias que estão no **quadro 1**.²

Os imigrantes asiáticos na América do Norte têm taxas mais baixas de utilização de serviços de saúde mental. Do ponto de vista da psiquiatria transcultural, um dos fatores culturais mais importantes pode ser as diferenças no modelo explicativo da doença. Um estudo com essa população sugeriu que um dos principais fatores que influenciam as atitudes em relação à busca de ajuda profissional nas mulheres é a questão sistêmica do acesso percebido a cuidados de saúde adequados em termos culturais, linguísticos e de gênero, o que pode explicar a baixa utilização de serviços de saúde mental entre mulheres de alguns dos grupos de imigrantes do Leste e do Sudeste Asiático. Em grupos em que o acesso percebido não é tão limitador, modelos explicativos de doença podem prever atitudes em relação à busca de ajuda profissional: aqueles que se enquadram no modelo ocidental de estresse da doença apresentam atitude mais positiva e aqueles que se enquadram em crenças sobrenaturais apresentam atitude mais negativa.³

Quadro 1. Categorias para o Esboço de Formulação Cultural

- **Identidade cultural do indivíduo:** descreve os grupos de referência racial, étnica ou cultural do indivíduo que podem influenciar suas relações com os outros. Devem-se observar em separado o grau e os tipos de envolvimento tanto com a cultura de origem quanto com a cultura na qual o indivíduo está inserido ou a cultura da maioria. Habilidades, preferências e padrões de uso da linguagem são relevantes para identificar dificuldades no acesso a atendimento.
- **Conceituações culturais de sofrimento:** descreve os construtos culturais que influenciam como o indivíduo vivencia, compreende e comunica seus sintomas ou problemas aos outros.
- **Estressores psicossociais e características culturais de vulnerabilidade e resiliência:** identifica os principais estressores e apoios no ambiente social do indivíduo.
- **Aspectos culturais do relacionamento entre o indivíduo e o clínico.**
- **Avaliação cultural geral.**

Adaptado de: American Psychiatric Association (APA). Porto Alegre: Artmed; 2014.²

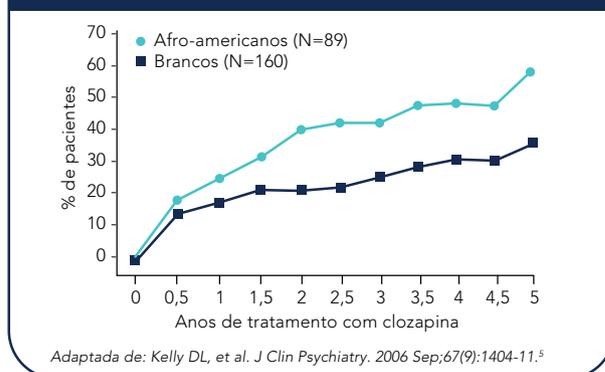
As crenças sobre os medicamentos utilizados no ocidente incluem as percepções que esses são muito fortes, não são puros ou naturais, prejudicam o organismo, especialmente em longo prazo, e mascaram os sintomas em vez de tratar a doença subjacente. Dessa forma, esses pacientes realizam autoajuste das doses e estabelecem pausas na medicação porque estão se sentindo bem ou houve melhora dos sintomas, devido ao consumo de bebidas alcoólicas, por apresentarem alguma doença, como gripe, ou devido ao consumo de outros medicamentos como fármacos sem prescrição médica ou tratamento alternativo.³ Outras crenças também influenciam o tratamento de doenças crônicas em longo prazo. Muitas vezes os pacientes acreditam que os medicamentos são indicados apenas para tratamento sintomático e que o uso no longo prazo pode causar dependência e indicar que a doença é grave.³

A saúde mental também está relacionada ao estigma, tanto internalizado como externo. No entanto, isso não se limita às questões de culturas diversas. Em um estudo de 2013 demonstrou que o uso de terapias alternativas e complementares é duas vezes mais comum entre jovens com transtornos de saúde mental do que aqueles sem. Entre os jovens com transtornos de saúde mental, seu uso está associado à presença de comorbidades, uso de medicamentos prescritos e dificuldade financeira em obter aconselhamento, talvez refletindo em maior utilização dos serviços de saúde e incapacidade de procurar atendimento convencional em razão do custo.⁴

Os próprios médicos podem mudar seu modo de prescrever devido às etnias. Por exemplo, as prescrições para afro-americanos apresentam mais

medicamentos antipsicóticos de depósito, antipsicóticos típicos e altas doses de antipsicóticos típicos de alta potência.⁵ Para avaliar as diferenças raciais na prescrição, dosagem, apresentação e resposta dos sintomas, realizou-se um estudo para verificar os fatores relacionados ao paciente e ao tratamento que podem ajudar a explicar ou eliminar os motivos para a diferenciação na prescrição. Foram examinados os registros de clozapina para 373 pacientes brancos e afro-americanos com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo tratados entre 1994 e 2000. Um total de 10,3% dos afro-americanos com esquizofrenia recebeu tratamento com clozapina em comparação com 15,3% dos pacientes brancos; os afro-americanos eram mais propensos do que os brancos a interromper a clozapina durante a hospitalização.⁵ (Figura 2)

Figura 2. Taxa estimada de descontinuação de clozapina durante o tratamento por raça



Essa disparidade racial no tratamento com clozapina é uma preocupação especial devido aos resultados favoráveis associados à clozapina na esquizofrenia resistente ao tratamento e nos benefícios específicos observados em pacientes afro-americanos.⁵

Conclusão

Entre as estratégias para minimizar esses aspectos estão a construção de relacionamento terapêutico e a abertura sobre a não adesão como, por exemplo, questionar se o paciente conseguiu seguir a prescrição adequadamente. Devem ser explorados modelos explicativos de doença e de percepção de tratamento, eventos adversos e questões familiares. As opções devem ser avaliadas, como psicoeducação, e o tratamento deve ser negociado em relação às doses e duração, entre outros.

Referências: 1. Murray HA, Kluckhohn C. *Personality in Nature, Society, and Culture*. Nova York: Alfred A Kopf, 1962. 2. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ª ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2014. 3. Fung K, Wong YL. Factors influencing attitudes towards seeking professional help among East and Southeast Asian immigrant and refugee women. *Int J Soc Psychiatry*. 2007 May;53(3):216-31. 4. Kemper KJ, Gardiner P, Birdee GS. Use of complementary and alternative medical therapies among youth with mental health concerns. *Acad Pediatr*. 2013 Nov-Dec;13(6):540-5. 5. Kelly DL, Dixon LB, Kreyenbuhl JA, Medoff D, Lehman AF, Love RC, et al. Clozapine utilization and outcomes by race in a public mental health system: 1994-2000. *J Clin Psychiatry*. 2006 Sep;67(9):1404-11.

NOVAS SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS: UMA REVISÃO ATUALIZADA

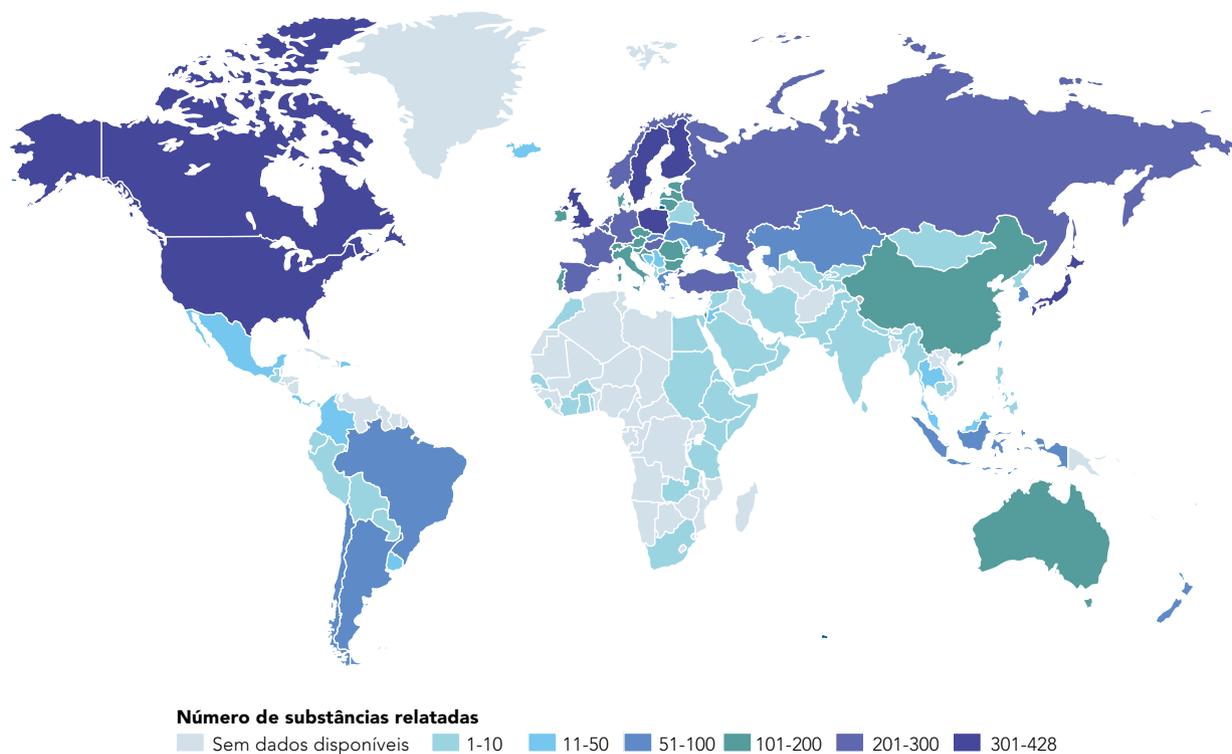
Aistė Lengvenytė

Faculdade de Medicina da Universidade Vilnius, Lituânia

As novas substâncias psicoativas (NSP) são “substâncias de abuso, de forma pura ou em preparação, que não são controladas pela Convenção Única de Drogas Narcóticas de 1961 ou pela Convenção de Substâncias Psicotrópicas de 1971, mas que podem representar uma ameaça à saúde pública”. No mercado usam termos como “drogas legais”, “sais de

banho” e “produtos químicos para pesquisa”.¹ Houve uma dramática disponibilidade dessas substâncias na última década. A cada semana, descobre-se uma nova substância disponível na Europa. Entre 2009 e 2018, 119 países e territórios relataram o surgimento de 892 NSP para o Escritório das Nações Unidas para Drogas e Crime (UNODC).¹ **(Figura 1)**

Figura 1. Surgimento global de novas substâncias psicoativas, até dezembro de 2018



Os limites e nomes demonstrados e as designações utilizadas neste mapa não implicam endosso oficial ou aceite pelas Nações Unidas.

Adaptada de: UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances. What are NPS? Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>. Acesso em: 19 set. 2019.¹

No mercado, diferentes categorias de NSP são comercializadas. Os principais grupos de NSP são aminoindanos como o 5,6-metilenodioxo-2-aminoindano (MDAI), canabinoides sintéticos (como APINACA e JWH-018), catinonas sintéticas [por exemplo, 4-metiletinatonona (4-MEC) e α -pirrolidinopentiofenona (α -PVP)], substâncias do tipo fenciclidina [por exemplo, metoxetamina (MXE)], fenetilaminas (por exemplo, 2C-E e 25H-NBOMe), piperazinas [por exemplo, benzilpiperazina (BZP) e 1-(3-clorofenil) piperazina (mCPP)], substâncias de origem vegetal (por exemplo, kratom (*Mitragyna speciosa* Korth), *Salvia divinorum* e *khat* (*Catha edulis*), triptaminas [por exemplo, α -metiltriptamina (AMT)] e outras substâncias [por exemplo, 1,3-dimetilamilaamina (DMAA)].¹ Esse mercado está sempre se modificando, com novas drogas sendo inseridas e outras desaparecendo.¹

Os padrões dos usuários de NSP se assemelham às drogas convencionais, pois são pessoas em busca de alucinógenos. Além disso, outros fatores importantes são a curiosidade, a sociabilidade, a busca por energia ou outras expectativas funcionais. Quanto aos fatores específicos da NSP, estão

a disponibilidade, a não detecção em exames, o baixo preço, a presunção de melhor qualidade quando os usuários comparam com drogas tradicionais, maior probabilidade de uso de polidrogas, maior risco de uso em populações marginalizadas, como injeção de catinona por usuários de opioides, canabinoides sintéticos entre os sem teto e uso crescente em prisões.^{2,3}

Os desafios específicos das NSP envolvem o desconhecimento do conteúdo e da dose da substância psicoativa pelo usuário, sua venda como medicamentos controlados, a falta de dados sobre segurança e toxicidade, a análise do seu uso limitada por falta de controle internacional de muitas dessas substâncias e o número cada vez maior de NSP com alta potência (vantagem de mercado).⁴

As NSP não são controladas pelas Convenções Internacionais de Controle de Drogas e sua situação legal difere entre os países. Mais de 60 países implementaram respostas legais para o controle das NSP com inserções na legislação existente ou com instrumentos legais inovativos.

Conclusões

- O mercado de NSP é dinâmico, com algumas substâncias já estabelecidas e outras entrando e saindo do mercado.
- NSP representam tratamentos de saúde sem precedentes.
- Os usuários frequentemente não sabem o que eles estão usando.
- Os dados disponíveis são limitados.
- As lojas na internet já estão estabelecidas como a fonte usual de NSP.
- Há riscos maiores nas populações marginalizadas.

Referências: 1. UNODC Early Warning Advisory on New Psychoactive Substances. What are NPS? Disponível em: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>. Acesso em: 19 set. 2019. 2. Cadet-Tairou A. TREND system Emerging Trends and New Drugs. The French National Monitoring System on patterns of drug use and local drug market. 2016. 3. Fox J, Smith A, Yale A, Chow C, Alaswad E, Cushing T, et al. Drugs of abuse and novel psychoactive substances at outdoor music festivals in Colorado. *Subst Use Misuse*. 2018 Jun 7;53(7):1203-11. 4. Palamar JJ, Le A. Use of new and uncommon synthetic psychoactive drugs among a nationally representative sample in the United States, 2005-2017. *Hum Psychopharmacol*. 2019 Mar;34(2):e2690.

APLICAÇÃO DOS TESTES FARMACOGENÉTICOS EM PSIQUIATRIA

James Kennedy

Diretor do Departamento de Ciência Molecular do Cérebro da Universidade de Toronto, Canadá

Há vários testes farmacogenéticos disponíveis comercialmente com bons resultados que podem otimizar a resposta ao tratamento psiquiátrico. O uso desses testes para orientar a seleção de medicamentos já foi associado a melhores resultados no cenário de cuidados psiquiátricos.¹

A maioria dos testes no mercado inclui painéis genômicos farmacocinéticos (PK) e farmacodinâmicos (PD). Os genes farmacocinéticos afetam a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de medicamentos pelo organismo. A família de enzimas do citocromo P450 (CYP) é o principal mecanismo PK para a biotransformação de medicamentos e pode ter variações que afetam o metabolismo dos medicamentos. Já os genes farmacodinâmicos influenciam a ação do medicamento no organismo e podem alterar a eficácia ou o perfil de efeitos adversos da medicação.² Outros fatores também afetam a PK e a PD, como o gênero, o tabagismo, a etnia, a nutrição, a idade, a adesão e a aptidão física.

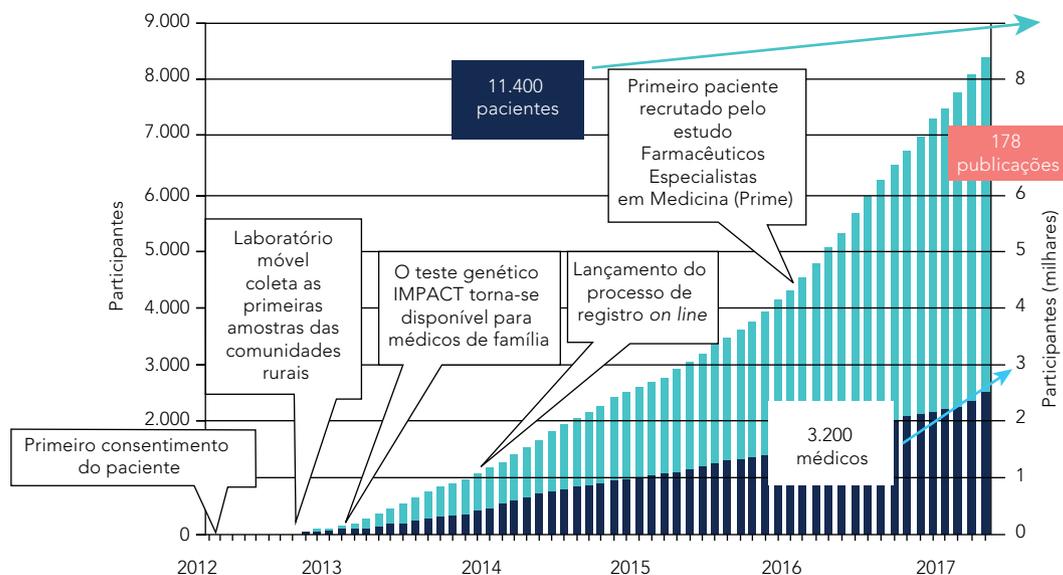
Nesse contexto, iniciou-se o estudo CAMH IMPACT (*Centre for Addiction and Mental Health – Individualized Medicine: Pharmacogenetic Assessment & Clinical Treatment*) para avaliar os genes de seis importantes enzimas hepáticas e de dois sistemas serotoninérgicos. Inclui teste de viabilidade e aceitação em ambientes clínicos, teste genético hospitalar, interpretação de resultados para o médico, acompanhamento do paciente e pesquisa com o médico. Mais de 11 mil pacientes já foram recrutados para realizar o teste em saliva.³ **(Figura 1)**

Os resultados dos exames são disponibilizados em um relatório como exemplificado pela **figura 2**. Os resultados em azul indicam que o paciente tem metabolismo ultrarrápido, enquanto em amarelo indicam metabolismo intermediário dos medicamentos relacionados. É incomum haver pacientes farmacologicamente “normais” em relação às cinco enzimas hepáticas estudadas.³

A utilidade da farmacogenômica combinatória em pacientes com transtorno depressivo maior nos cuidados primários e nos cuidados psiquiátricos foi avaliada em um estudo com 1.871 pacientes. O teste farmacogenômico foi realizado para todos os pacientes e os medicamentos foram categorizados com base nas interações gene-droga. No acompanhamento, os resultados foram significativamente melhores entre os pacientes tratados pelos prestadores de cuidados primários *versus* psiquiatras (melhora dos sintomas 31,7% *versus* 24,9%, $p < 0,01$; taxa de resposta 30,1% *versus* 22,3%, $p < 0,01$; taxa de remissão 19,5% *versus* 12,0%, $p < 0,01$).⁴ **(Figura 3)**

Houve uma melhora relativa de 31% na taxa de resposta entre os pacientes que tomaram medicamentos congruentes *versus* incongruentes, com uma congruência ligeiramente maior entre os prestadores de cuidados primários (87,6%) *versus* psiquiatras (85,2%). Os pesquisadores concluíram que, após o teste farmacogenômico combinatório, os resultados foram significativamente melhorados entre os pacientes tratados pelos prestadores de cuidados primários em comparação com os psiquiatras, o que apoia o uso da farmacogenômica em contextos mais amplos de tratamento.⁴

Figura 1. Estudo CAMH IMPACT: recrutamento de pacientes, participação de médicos e publicações



Adaptada de: CAMH IMPACT. Disponível em: <http://impact.camhx.ca/en/home.php>. Acesso em: 20 set. 2019.³

Figura 2. Relatório farmacogenético informado ao prescritor

Resultados

Método: DNA genômico extraído de tecido humano. Espécimes de DNA foram analisados usando genotipagem TaqMan SNI e testes de detecção de número de cópias genéticas.

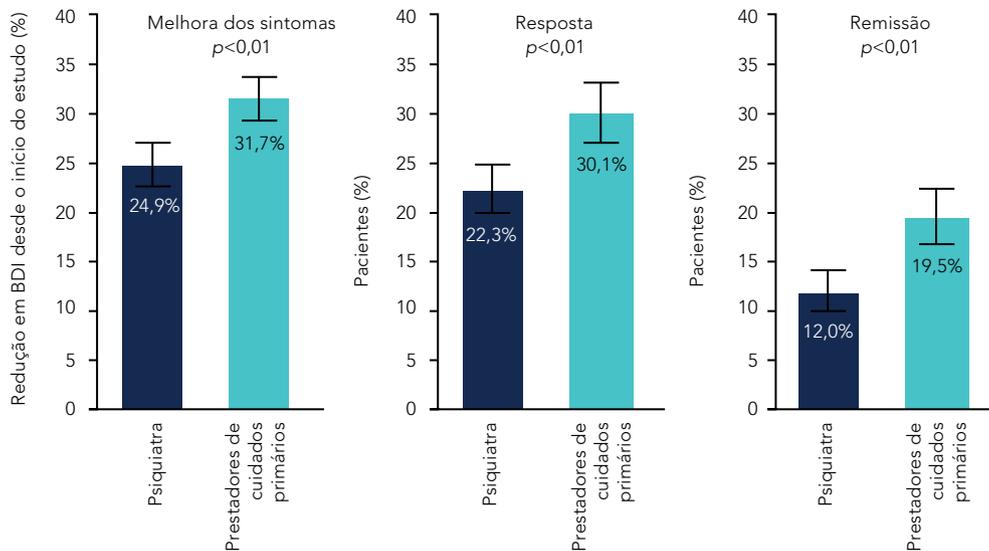
Interpretação

Gene	Antidepressivo	Antipsicótico	Outro
Caixa verde – ME			
CYP1A2	Duloxetina	Clozapina Olanzapina	N/A
CYP3A4	N/A	Quetiapina	N/A
Caixa amarela – MI			
CYP2C19	Citalopram Escitalopram Amitriptilina Sertralina	N/A	N/A
CYP2C9	Fluoxetina	N/A	N/A
Caixa azul – MP/MU			
CYP2D6	Clomipramina Venlafaxina Amitriptilina Fluvoxamina Desipramina Nortriptilina Paroxetina Fluoxetina Mirtazapina Imipramina	Aripiprazol Zuclopentixol Haloperidol Risperidona	Codeína Atomoxetina

ME: metabolizadores extensivos; MI: metabolizadores intermediários; MU: metabolizadores ultrarrápidos; N/A: não aplicável.

Adaptada de: CAMH IMPACT. Disponível em: <http://impact.camhx.ca/en/home.php>. Acesso em: 20 set. 2019.³

Figura 3. Resultados entre os pacientes tratados pelos prestadores de cuidados primários versus psiquiatras



BDI: inventário de depressão de Beck.

Adaptada de: Tanner JA, et al. J Psychiatr Res. 2018 Sep;104:157-62.⁴

Conclusões

Ao combinar o medicamento adequado com a dose correta, o médico aumenta a probabilidade de:

- Tratar os pacientes corretamente na primeira tentativa.
- Minimizar o risco de eventos adversos perigosos.
- Reduzir o risco de suicídio.
- Salvar milhões de dólares em prescrições inefetivas ou mesmo prejudiciais.
- Reduzir o estigma contra pessoas com doença mental.

Referências: 1. Yoshida K, Müller DJ, Kennedy JL. The coming-of-age of pharmacogenetic testing in clinical psychiatry. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 May;73(5):203. 2. Gross T, Daniel J. Overview of pharmacogenomic testing in clinical practice. Ment Health Clin. 2018 Aug 30;8(5):235-41. 3. CAMH IMPACT. Are you having difficulty finding the right medication(s) for your symptoms of? Disponível em: <http://impact.camh.ca/en/home.php>. Acesso em: 20 set. 2019. 4. Tanner JA, Davies PE, Voudouris NC, Shahmirian A, Herbert D, Braganza N, et al. Combinatorial pharmacogenomics and improved patient outcomes in depression: Treatment by primary care physicians or psychiatrists. J Psychiatr Res. 2018 Sep;104:157-62.

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 reversível 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 do 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 preixia. **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). **Contra-indicações:** Este medicamento é contra-indicado 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 monoaminoxidase (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 aflitivos. **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. **Miárise:** 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 monoaminoxidase (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 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. **Fitorépico:** a ocorrência de eventos indesejáveis pode ser mais comum durante o uso concomitante de cloridrato de duloxetina com preparações fitorépicas 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 (CCK) 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, miárise, 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, miárise, 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. Conseqüentemente, 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®

1600008127 - Feb/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