

FARMACO GENÉTICA — NA — PSIQUIATRIA

XXXVI Congresso Brasileiro de Psiquiatria
XXX Congresso Latino-Americano de Psiquiatria
Brasília (DF)

FQM | FARMA
— CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

Uma divisão do FQM GRUPO.

PANORAMA

Entre os dias 17 e 20 de outubro, Brasília recebeu o XXXVI Congresso Brasileiro de Psiquiatria (CBP), maior evento da especialidade no país, e o XXX Congresso Latino-Americano de Psiquiatria (CLAP). Ao todo, milhares de congressistas puderam desfrutar de atualização científica de qualidade com mais de 300 horas de atividades científicas voltadas para 48 áreas temáticas, relacionadas à Psiquiatria e saúde mental.

Por Paula Netto

Conceitos em Farmacogenética

Um dos destaques do CBP, este ano, foi a realização do simpósio “Farmacogenética na Psiquiatria: princípios, aplicabilidade e casos clínicos” e o lançamento do primeiro livro sobre o tema no Brasil, intitulado “Farmacogenética na Psiquiatria: entendendo os princípios e a aplicabilidade clínica”. Uma das autoras da publicação, a farmacêutica, bioquímica, mestre em Biotecnologia pela USP e doutora em Psiquiatria pelo IPq-HCFMUSP, Dr^a. Carolina Prado, ressaltou, dando início à aula, que cada paciente tem um tipo de resposta ao medicamento utilizado em seu tratamento, podendo, em alguns casos, responder bem às doses preconizadas na bula, e, em outros casos, apresentar uma resposta parcial, não apresentar nenhum tipo de resposta ou, ainda, apresentar efeitos adversos severos. “Já há estudos que relatam a morte de pacientes que não conseguiram metabolizar de forma correta os medicamentos. Sabemos, obviamente, que existem diferenças relacionadas à dieta, interações farmacológicas, genes, gênero, índice de massa corpórea, idade e fatores ambientais, e sabemos que essas diferenças podem interferir na resposta ao medicamento, mas os fatores genéticos acabam influenciando todos os outros. Alguns autores estimam que 20% a 90% dessa variabilidade na resposta a um medicamento pode ocorrer em função da genética¹. Em cada etapa pela qual o medicamento passa no organismo, como absorção, metabolização, excreção, e interações com as moléculas-alvo, encontramos polimorfismos (alterações na sequência de

um determinado gene) que podem influenciar a resposta terapêutica. Então, a Farmacogenética estuda como tais variações genéticas (ou alterações na sequência de DNA) podem levar a diferentes tipos de respostas aos medicamentos”, explicou².

Dentro do conceito de polimorfismo, a autora usou como exemplo o polimorfismo de nucleotídeo simples (*Single Nucleotide Polymorphism – SNP*, em inglês), caso em que há alteração em uma base na sequência do genoma, que pode alterar a proteína, fazendo com que a pessoa apresente uma atividade enzimática alterada para mais ou para menos. Para responder por qual razão medicamentos não funcionam em todos os pacientes, Dr^a. Carolina apresentou ao público um esquema de ativação de um pró-fármaco por uma enzima ativa, codificada por um alelo normal (*CYP2C19*1*), ou seja, sem polimorfismo, mostrando que, nesses casos, o fármaco se liga perfeitamente à enzima, permitindo sua metabolização. Já nos casos em que há um determinado polimorfismo, a molécula do medicamento não consegue se unir à enzima, devido à alteração da proteína, não havendo a metabolização do fármaco. Como o exemplo era de um pró-fármaco, tal medicamento não será ativado e não exercerá seu efeito terapêutico³.

De acordo com Dr^a. Carolina, os alvos mais importantes da Farmacogenética têm sido a farmacocinética e a farmacodinâmica. Polimorfismos genéticos que influenciam a farmacocinética (absorção, metabolismo e excreção) podem resultar em

MA

MAX

alterações na biodisponibilidade do medicamento e seus metabólitos (variações no nível plasmático ou na concentração do medicamento e seus metabólitos no sítio de ação), impactando, diretamente, o grau de resposta ao tratamento. Nesse cenário, o citocromo P450 tem papel fundamental. Segundo a farmacogeneticista, as enzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP1A2 são responsáveis pelo metabolismo de mais de 50% dos 200 medicamentos mais prescritos na atualidade. Por esse motivo, o citocromo P450 é o foco da maioria das pesquisas farmacogenéticas⁴. O gene *CYP2D6*, primeiro marcador genético aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)*, é descrito como um importante gene no metabolismo de antidepressivos (TCAs e ISRSs e antipsicóticos), além de atuar no metabolismo de betabloqueadores, antiarrítmicos, opioides e fármacos utilizados no tratamento do câncer⁵⁻⁷.

Dando continuidade à aula, Dr^a. Carolina explicou que há diversas combinações de alelos envolvendo o gene *CYP2D6*, e que isso se reflete no fenótipo da enzima, em como ela atuará no organismo do paciente. Indivíduos que possuem enzimas não funcionais ou inativas são considerados PMs (metabolizadores lentos). Pró-fármacos, que requerem biotransformação para serem ativados, com frequência não cumprem seu papel terapêutico nestes pacientes. A toxicidade do fármaco também pode ser observada em pacientes PMs devido à depuração insatisfatória dos medicamentos. IMs (metabolizadores intermediários) são os pacientes que apresentam atividade enzimática deficiente e, desse modo, diminuído metabolismo. EMs (metabolizadores normais ou extensivos) são os pacientes com atividade enzimática normal, nos quais é esperado que a resposta ao medicamento seja observada em doses usuais (padrão). UMs (metabolizadores ultrarrápidos) são pacientes que têm atividade enzimática aumentada, devido a uma maior expressão enzimática. Doses normais de medicamentos para pacientes UMs podem ocasionar

“Isso significa que 30% dos pacientes que chegam ao consultório do psiquiatra apresentarão algum tipo de problema relacionado ao metabolismo dos medicamentos. Por isso é tão importante genotipar os pacientes, mesmo antes de iniciar o tratamento. Esse seria o mundo ideal”

Dr^a. Carolina Prado (CRF-SP: 39025)

uma resposta reduzida ao medicamento, levando à falha terapêutica ou reações tóxicas ao se utilizar pró-fármacos⁸.

Em sua dissertação de mestrado, Dra. Carolina Prado avaliou a frequência dos genes *CYP2D6*, *CYP2C19* e *CYP2C9*, em uma amostra de uma população de São Paulo. Ao todo, foram analisados 148 indivíduos. Os resultados mostraram que, das 148 amostras genotipadas, 30% delas eram metabolizadoras com atividade enzimática nula ou diminuída para o gene *CYP2D6*. “Isso significa que 30% dos pacientes que chegam ao consultório do psiquiatra apresentarão algum tipo de problema relacionado ao metabolismo dos medicamentos. Por isso é tão importante genotipar os pacientes, mesmo antes de iniciar o tratamento. Esse seria o mundo ideal?”, acrescentou Dr^a. Carolina. Seu estudo também mostrou que, em relação ao gene *CYP2C19*, há uma alta frequência de metabolizadores ultrarrápidos para antidepressivos, totalizando 20% de 198 amostras genotipadas⁹.

Encerrando sua apresentação, Dr^a. Carolina ressaltou a importância da Farmacogenética como uma ferramenta a fim de indicar o melhor tratamento medicamentoso para o paciente reduzindo assim, o tempo de duração da doença, o surgimento de efeitos adversos severos, evitando interações medicamentosas e reduzindo os custos financeiros e emocionais com o tratamento.

FARMACODINÂMICA e genes de resposta



A segunda parte da aula, ministrada pelo psiquiatra da Unifesp, criador dos cursos on-line gratuitos “Psiquiatria para Leigos” e “Psicofarmacologia no Papel” e também autor do livro *Farmacogenética na Psiquiatria*, Dr. Luiz Dieckmann, focou na questão dos genes de resposta e de que forma são aplicados na prática clínica. De acordo com o especialista, existe muita controvérsia em relação a quais genes funcionam e para quê. Na busca por definir quais deles são importantes ou não, Dr. Dieckmann apresentou o PharmGKB, portal em que estão reunidos mais de 5 mil estudos sobre Farmacogenética e que contempla tanto genes de resposta quanto de toxicidade. “Nesse portal, os genes são classificados por seu nível de evidência, mostrando se são fortes o suficiente para serem utilizados na prática clínica. Os poucos genes que possuem dados robustos de evidência atualmente estão presentes em 260 bulas aprovadas pelo FDA”, ressaltou, revelando a importância de se conhecer melhor o tema.

“Os poucos genes que possuem dados robustos de evidência atualmente estão presentes em 260 bulas aprovadas pelo FDA”

Dr. Luiz Dieckmann (CRM: 133853 - SP)

No que se refere à aplicabilidade da Farmacogenética na Psiquiatria, Dr. Dieckmann considera que a especialidade está atrasada. Segundo o psiquiatra, oncologistas já utilizam a ciência como aliada há algum tempo, por meio de marcadores preditivos de doenças e de resposta a remédios. Na ocasião, ele mencionou o caso da atriz Angelina Jolie, que tinha histórico de câncer de mama na família e, após a realização de um teste genético, cujo resultado foi positivo, optou pelo procedimento de ooforectomia e mastectomia profilática, reduzindo em 92% o risco de desenvolver a doença.

Dando continuidade à aula, o especialista chamou a atenção do público para os neurotransmissores receptores de serotonina (5-HT), em especial o 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3 e 5-HT7, sabidamente associados à morfologia e à conformação, sinalizando que, quando há receptores alterados nos primeiros passos do tratamento, existe uma boa possibilidade de má resposta do paciente. Portanto, para avaliar isso em nível genético, é necessário levar em consideração como funciona todo o ciclo de vida da serotonina, por exemplo¹⁰⁻¹³.

Em relação aos genes que podem causar, especificamente, doenças psiquiátricas, o especialista abordou o metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), que, embora seja alvo de estudos recentes, possui nível de evidência 3, não tão alto quanto o de outros

genes. "Apesar disso, o metilfolato já possui aprovação nos Estados Unidos para pacientes refratários que não respondem a dois inibidores seletivos de recaptção de serotonina, em dose de 15 mg, considerada 30 vezes maior que a normal. Ou seja, existe uma indicação específica, mas ainda não há muitos estudos confirmando isso, embora eles estejam crescendo dentro da especialidade", explica¹⁴⁻¹⁶. Ainda sob esse foco, Dr. Dieckmann destacou que os genes *C677T* e *1298C*, associados ao MTHFR, também têm sido frutos de atenção para avaliar a gravidade dos quadros, o risco de suicídio e a resposta a antidepressivos, sendo a homocisteína um marcador importante nesse cenário. Ainda no que tange ao metilfolato, é preciso ter atenção ao nível de tetraidrobiopterina (BH4). "Uma pessoa que tem menos metilfolato consequentemente terá mais homocisteína e menos BH4. Na genética, temos o selvagem (aquilo que é comum) e o mutante. Se um indivíduo for heterozigoto e mutante e o outro for também, temos 50% menos de metilfolato circulante, ou seja, essa pessoa vai ter uma resposta pior de nível de BH4. Se o indivíduo for homozigoto e mutante, ele tem 70% a menos de atividade de MTHFR. Esse é o caso da pessoa que infarta aos 30 anos, mulheres que sofrem abortos ou bebês que nascem com alguma malformação, configurando os casos mais graves relacionados a MTHFR. Para aqueles casos considerados 'não tão graves', há estudos mostrando que 70% dos pacientes deprimidos têm alteração de MTHFR", completou¹⁷⁻¹⁹.

Outro gene de resposta comentado durante a aula foi o *FKBP5*, associado, por exemplo, ao transtorno do estresse pós-traumático. Segundo Dr. Dieckmann, sabe-se que alterações na primeira infância estão muito associadas a alterações de humor no futuro, e existem estudos que ligam indivíduos homozigotos ou heterozigotos do alelo T a uma má resposta ao tratamento, por ter riscos e sintomas mantidos naquele paciente²⁰. "Temos, ainda, o *ABCBI*, gene tanto de resposta quanto de metabolização, mostrando que pacientes com hiperexpressão de glicoproteína-P provavelmente tiveram alguma vantagem evolutiva sobre os demais. Então, hoje, quando utilizamos um inibidor seletivo da recaptção da serotonina e temos uma hiperexpressão do gene *ABCBI*, o indivíduo não responde ao tratamento, mesmo sendo um metabolizador normal

“Não adianta só passar um exame genético se não souber como usar o remédio. Precisamos educar as pessoas a saberem Farmacologia, a fazer o diagnóstico correto”

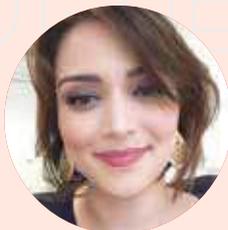
Dr. Luiz Dieckmann (CRM: 133853 - SP)

de *CYP2C19*. Nesse caso, a conduta médica deve ser trocar o medicamento por outro que não dependa de glicoproteína-P, ou aumentar a dose do remédio para um nível sérico maior, mas, nesse último caso, há também risco de toxicidade, então tudo possui um risco associado^{21,22}", alertou.

No âmbito das alterações genéticas, Dr. Dieckmann informou que elas podem variar de uma população para outra, em termos de relevância. Um exemplo clássico é o caso do gene *HLAB27*, associado 17 vezes mais ao risco de desenvolvimento da Síndrome de Stevens-Johnson em populações asiáticas, fator que não foi encontrado na população europeia, indicando que algumas alterações valem para certos indivíduos e não para outros²³.

Para finalizar a aula, Dr. Dieckmann apresentou dois casos clínicos, mostrando como os resultados do teste de genotipagem o auxiliaram a mudar de conduta terapêutica e a melhorar os sintomas dos pacientes. Além disso, houve também o lançamento do *Brazilian Institute of Psychopharmacology and Pharmacogenetics*, um portal de Psicofarmacologia Aplicada e Farmacogenética, com foco em educação médica continuada a distância. O objetivo é disponibilizar aulas de renomados professores de diferentes lugares do país sobre o tema, ajudando a disseminar conhecimento sobre o assunto. "Não adianta só passar um exame genético se não souber como usar o remédio. Precisamos educar as pessoas a saberem Farmacologia, a fazer o diagnóstico correto, a saber a dose utilizada e a ter atenção com as marcas de laboratórios, pois isso também determina a qualidade do tratamento. Se tudo der errado duas a três vezes, em média, a Farmacogenética entra como uma boa oportunidade para tentar avaliar o porquê daquela refratariedade", finalizou.

Palavra dos ESPECIALISTAS



Dra. Carolina Martins do Prado (CRF-SP: 39025)

Graduada em Farmácia e Bioquímica pela Universidade São Judas Tadeu; mestre em Ciências no programa de Biotecnologia pela Universidade de São Paulo (USP); doutora em Ciências no programa de Psiquiatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; membro da Pharmacogenomics Research Network; CTO e cofundadora do Brazilian Institute of Psychopharmacology and Pharmacogenetics; farmacogeneticista do laboratório Centro de Genomas

"A literatura científica tem demonstrado que a aplicação de testes farmacogenéticos e a identificação de polimorfismos genéticos nas enzimas CYPs dos pacientes, antes mesmo de eles começarem o tratamento, economiza tempo de internação, devido a possíveis problemas com reações adversas a medicamentos ou interações medicamentosas, e ajuda na qualidade de vida do indivíduo e de seus familiares. O cenário do tratamento da depressão, por exemplo, tem melhorado muito com o advento da Farmacogenética. Atualmente, a pessoa faz um teste e, em alguns meses, no máximo, já tem um direcionamento para o seu tratamento, algo que antes não acontecia. Com isso, o próprio médico passa, também, a ter mais segurança na hora de prescrever medicamentos, porque é possível eliminar, aos poucos, a questão da tentativa e erro. Os maiores desafios envolvendo a Farmacogenética ainda giram em torno da aceitação da ciência pela classe médica e a cobertura de testes pelos convênios, mesmo que isso represente, lá na frente, uma economia para os hospitais. A realidade do Brasil ainda é muito difícil em termos de preço, pois são testes caros para a maioria da população. No exterior, são mais baratos e, além disso, os médicos já estão mais habituados a interpretá-los. Para mudar esse cenário, precisamos educar os médicos, ajudando-os a interpretar um laudo farmacogenético de maneira correta e resgatando conceitos de genética, como o que é polimorfismo, mutações etc. Trata-se de uma ciência difícil de ser compreendida, sendo necessário juntar conhecimentos de genética e farmacologia. O que tentamos fazer é deixar esse assunto o mais palatável possível para as pessoas, por isso escrevemos o livro e agora temos o portal de Psicofarmacologia e Farmacogenética. Queremos facilitar o entendimento da desta ciência torná-la mais acessível. Acredito muito no potencial da Farmacogenética e, ajudando os clínicos e farmacêuticos a perder o medo de interpretar o laudo destes testes, será possível contribuir para um melhor tratamento de diversas pessoas."



Dr. Luiz Dieckmann (CRM: 133853 - SP)

Médico psiquiatra (graduação, residência, mestrado acadêmico e pós-graduação) pela UNIFESP-EPM; international fellow of American Psychiatric Association; preceptor da Residência Médica de Psiquiatria da UNIFESP-EPM (2012-2015); CEO do Brazilian Institute of Psychopharmacology and Pharmacogenetics (www.psicofarmacologia.com.br); autor do livro Farmacogenética na Psiquiatria: entendendo os princípios e a aplicabilidade clínica (revisado pelo Professor Stephen Stahl); professor convidado da pós-graduação da UNIFESP/EPM

"A Farmacogenética não nasceu na Psiquiatria, mas muitos estudos têm sido realizados na área, mostrando que avançamos muito nesse sentido. A Farmacogenética vem para tentar sanar nossas dúvidas e melhorar o tratamento de nossos pacientes, tentando trazer tratamentos mais assertivos, com menos efeitos colaterais e com uma melhor resposta e em menor tempo, já que, infelizmente, grande parte dos tratamentos ainda é feita na tentativa e erro. Por meio dela, é possível avaliar alguns genes que nos ajudam a prever a resposta a uma classe medicamentosa, sabendo se há uma maior ou menor chance de aquele paciente apresentar efeitos colaterais. Uma das explicações para a Farmacogenética não ser tão explorada é o desconhecimento dos estudos que embasam a ciência e o fato de isso ainda não ser ensinado de maneira rotineira nas escolas médicas, além da visão negativa que algumas pessoas têm sobre os testes de farmacogenética se resumirem a questões comerciais. Precisamos levar conhecimento sobre a área para as pessoas e, também, diminuir os custos. Ainda é uma ciência nova, que envolve custos altos, e não existe um número grande de exames sendo feitos, então tudo isso acaba encarecendo. Apesar disso, eu não tenho dúvida alguma de que a Farmacogenética só tende a crescer nos próximos anos. Temos grandes autores e entusiastas da área e sabemos que os estudos estão crescendo em quantidade e qualidade. Precisamos, de fato, avaliar quais genes merecem maior atenção, no sentido de que não existe nenhuma doença psiquiátrica com genética única, ou seja, há polimorfismos em vários genes, e cada um é uma peça dentro do transtorno psiquiátrico. Não temos respostas simples para o assunto, mas com certeza os próximos anos reservarão descobertas interessantes para aprendermos a separar o joio do trigo nessa área tão interessante."

REFERÊNCIAS

1. Carvalho Kerb R. Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer Lett.* 2006;234(1):4-33.
2. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(4):193-200.
3. Kitzmiller JB, Groen DK, Phelps MA & Sadee W. Pharmacogenomic testing: Relevance in medical practice: Why drugs work in some patients but not in others. *Cleveland Clinical Journal of Medicine.* 2011;78:243-257.
4. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K & Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem.* 2008;392(6):1093-108.
5. 286. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J.* 2005;5(1):6-13.
6. Sabbagh A & Darlu P. Data-mining methods as useful tools for predicting individual drug response: application to CYP2D6 data. *Hum Hered.* 2006;62(3):119-34.
7. Goetz MP, Kamal A & Ames MM. Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(1):160-6.
8. Rogers JF, Nafziger AN & Bertino JS Jr. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450-metabolized drugs. *Am J Med.* 2002;113(9):746-50.
9. Prado CM. Desenvolvimento de metodologia para a determinação dos genótipos principais dos genes CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9: aplicação na farmacogenética. Tese de Dissertação de mestrado [Internet]. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-30042010-093536/pt-br.php>>.
10. Arranz MJ & Kapur S. Pharmacogenetics in psychiatry: are we ready for widespread clinical use? *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1130-44.
11. Blanc O, Brousse G, Meary A et al. Pharmacogenetic of response efficacy to antipsychotics in schizophrenia: pharmacodynamic aspects. Review and implications for clinical research. *Fundam Clin Pharmacol.* 2010;24(2):139-60.
12. Lucae S, Ising M, Horstmann S, Baune BT, Arolt V, Müller-Myhsok B, Holsboer F & Domschke K. HTR2A gene variation is involved in antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(1):65-8.
13. Zobel A & Maier W. Pharmacogenetics of antidepressive treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2010;260(5):407-17. Epub: 3 jan 2010.
14. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific basis and practical applications.* 4 ed. San Diego: University of California; 2013.
15. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etemad B, Rickels K, Clain A et al. L-methylfolate as adjunctive therapy for ISRS-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *The American Journal of Psychiatry.* 2012;169(12):1267-74.
16. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Bottiglieri T, Roffman J, Cassiello C et al. Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to ISRSs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype: results from a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2014;75(8):855-63.
17. Mech AW & Farah A. Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C677T or A1298C polymorphism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry;* 2016.
18. Reif A, Pfuhlmann B & Lesch KP. Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005;29:1162-1168.
19. Evinova A, Babusikova E, Straka S, Ondrejka I & Lehotsky J. Analysis of genetic polymorphisms of brain-derived neurotrophic factor and methylenetetrahydrofolate reductase in depressed patients in a slovak (caucasian) population. *Gen Physiol Biophys.* 2012;31:415-422.
20. Chapman DP, Whitfield CL, Felitti VJ, Dube SR, Edwards VJ & Anda RF. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. *J Affect Disord.* 2004;82:217-225.
21. Brückl TM & Uhr M. ABCB1 genotyping in the treatment of depression. *Pharmacogenomics.* 2016;17:2039-2069.
22. Horstmann S & Binder EB. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther.* 2009;124(1):57-73.
23. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau K, Cheng AS & Ng MH. Association between Hla-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in han chinese. *Epilepsia.* 2007;48:1015-1018.



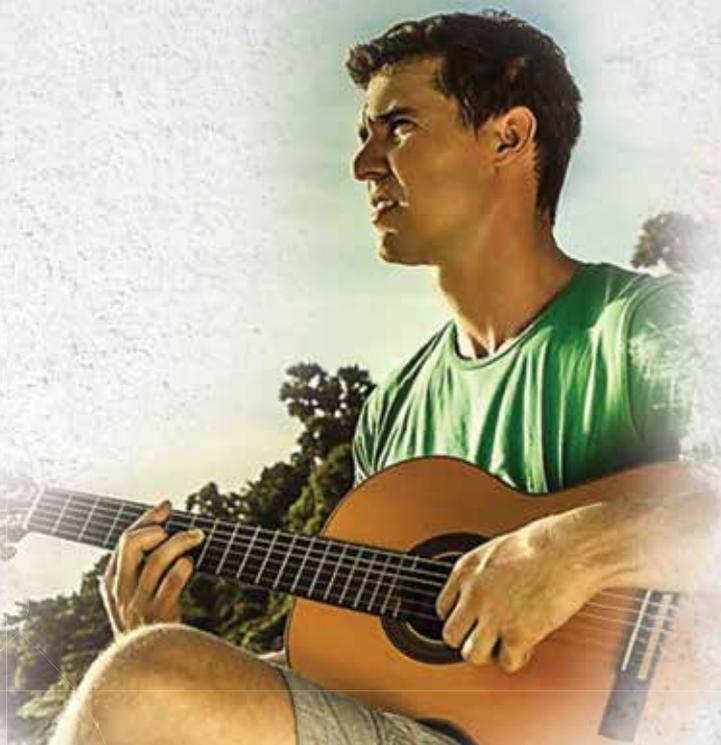
RJ Estrada do Bananal, 56 - Freguesia/Jacarepaguá - CEP: 22745-012 - (21) 2425-8878
SP Av. Santa Catarina, 1.521 - Sala 308 - Vila Mascote - CEP: 04378-300 - (11) 2539-8878
USA 4929 Corto Drive - Orlando - FL - 32837 - 1 (321) 746-4046
www.doccontent.com.br | atendimento@doccontent.com.br

CEO: Renato Gregório | Gerente geral: Sâmia Nascimento | Gerente editorial: Thaís Novais (MTB: 35.650/RJ) | Gerente de conteúdo: Marcello Manes | Coordenador médico: Guilherme Sargentelli (CRM: 541480-RJ) | Coordenadora de Pró-DOC: Alice Selles | Revisora: Camila Morais | Designers gráficos: Douglas Almeida, Monica Mendes e Tatiana Couto | Gerentes de relacionamento: Fabiana Costa, Karina Magalhães, Michele Baldin, Selma Brandespin e Thiago Garcia | Assistentes comerciais: Heryka Nascimento e Jessica Oliveira | Produção gráfica: Pedro Henrique Soares | Propostas: Tiago Silvestre

Copyright© 2018 by DOC Content. Todas as marcas contidas nesta publicação, desenvolvida exclusivamente pela DOC Content para o laboratório FQM, bem como os direitos autorais incidentes, são reservados e protegidos pelas leis 9.279/96 e 9.610/98. É proibida a reprodução total ou parcial, por quaisquer meios, sem autorização prévia, por escrito, da DOC Content. Publicação destinada à classe médica.

Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES:¹

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

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 contraindicado para pacientes que apresentam hipersensibilidade ao escitalopram ou a qualquer um de seus componentes. O tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminooxidase) não-seletivos irreversíveis é contraindicado. A combinação de escitalopram com IMAO-A (ex: moclobemida) reversíveis ou linezolida (MAO não-seletivo reversível) é contraindicada 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 escitalopram 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 escitalopram. 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 tricíclicos, ISRS) ou neuroleptícos (fenotiazinas, toxantenos butirofenonas) melfloquina, bupropiona e tramadol). **Mania:** Descontinuar os ISRS 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. E 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. **Acatasia/agitação psicomotora:** O uso de ISRS e IRSN tem sido associado ao desenvolvimento de acatasia, 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 triptânicos, 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 miídrise. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois a sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas. **Interações medicamentosas:** Combinações contraindicadas: Inibidores não seletivos irreversíveis da MAO (Monooaminooxidase), 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 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. **Farmacologia S/A.** CNPJ 33.349.473/0001-58. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** SAC 0800 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. **Referência:** 1) Bula do produto Unitram®.

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

8000 025 0110
sac@fqm.com.br

FQM FARMA®
CONSCIÊNCIA PELA SAÚDE

Uma divisão do FQM GRUPO.