



SEÇÃO 1

MEDICAMENTOS: INFORMAÇÕES BÁSICAS

Aristides Volpato Cordioli
Analuiza Camozzato de Pádua
Clarissa Severino Gama
Cristian Patrick Zeni
Daniela Zippin Knijnik
Edson Machado Cechin
Eugenio Horácio Grevet
Flávio Milman Shansis
Giancarlo Lucca
Luciano Rassier Isolan
Márcia Kauer Sant'Anna
Maria Inês Rodrigues Lobato
Nyvia Oliveira Sousa
Renata Rodrigues de Oliveira



ACAMPROSATO

CAMPRAL® (Lab. Merck)

- Caixas com 7 blisters de 12 comprimidos de 333 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) é um psicotrópico utilizado no tratamento da dependência do álcool. É absorvido lentamente no trato gastrointestinal (menos de 10% do medicamento), e a administração conjunta de alimentos diminui a sua absorção. Sua meia-vida é de 1 a 3 horas, alcançando o estado de equilíbrio plasmático após 5 a 7 dias de uso contínuo, o que leva a uma concentração plasmática de 370 a 650 microgramas/L. Não se liga às proteínas plasmáticas. Sua excreção é predominantemente renal (90%), sendo contra-indicado em pacientes com insuficiência renal¹.

A administração do acamprosato pode ser iniciada logo após a desintoxicação do álcool, pois os níveis terapêuticos são atingidos em torno de 7 dias após o início de seu uso. A dose utilizada para o tratamento varia de 4 a 6 cápsulas ao dia. Sugere-se que sejam administradas da seguinte forma: 4 comprimidos ao dia (2 cp pela manhã, 1 cp à tarde e outro à noite) em pacientes com peso abaixo de 60 kg, e 6 comprimidos ao dia (2 cp pela manhã, à tarde e à noite) em pacientes com 60 kg ou mais. O acamprosato não deve ser administrado junto com as refeições, as quais reduziram sua absorção¹.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O acamprosato é um agonista gabaérgico, que apresenta estrutura química análoga à do GABA. Age inibindo a ação excitatória glutamatérgica no sistema nervoso central (SNC), atuando preferencialmente em receptores NMDA sobretudo quando estes se apresentam hiperativos¹. Essa ação do acamprosato é compatível com a hipótese de que esse medicamento, suprimindo o aumento da atividade excitatória glutamatérgica no SNC, a qual ocorre em pacientes alcoolistas em abstinência, diminuiria tanto toxicidade induzida

pelo glutamato como os efeitos desagradáveis da abstinência².

O acamprosato parece ter ainda ação serotoninérgica e beta-adrenérgica. O mecanismo neuroquímico pelo qual ele possui atividade anti-cra-ving ainda não é completamente explicado².



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: diarreia e prurido.

Menos comuns: dores abdominais, eritema maculopapular, náuseas e vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- alcoolismo²⁻⁷.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Insuficiência renal;
- insuficiência hepática grave;
- hipersensibilidade ao medicamento.



INTOXICAÇÃO

Em casos de superdosagem, o sintoma mais comum é a diarreia, e o manejo indicado é a lavagem gástrica. Se houver sinais e sintomas de hipercalcemia, deve-se:

- administrar por via endovenosa solução fisiológica a 0,9%;
- aumentar a diurese com furosemida ou ácido etacrínico para acelerar a eliminação do cálcio;
- monitorar a função cardíaca com ECG;
- utilizar beta-bloqueadores se houver arritmias e, em casos mais graves, realizar hemodiálise.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Esse medicamento está contra-indicado tanto na gravidez quanto na lactação. O acamprosato é eliminado no leite de animais de laboratório.

Crianças

Esse medicamento não está liberado para uso em crianças.

Idosos

Em idosos, é contra-indicado pela falta de dados clínicos de uso nessa faixa etária.



LABORATÓRIO

Esse medicamento está contra-indicado em pacientes com creatinina sérica superior a 120 µmol/L (insuficiência renal). Não existem outras evidências de interferência do acamprosato no resultado de exames laboratoriais, ou que altere funções hepáticas ou a função renal.



PRECAUÇÕES

1. Os alimentos podem retardar a absorção do acamprosato; portanto, este não deve ser ingerido junto com as refeições.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saivin S, Hulot T, Chabac S, Potgieter A, Durbin P, Houin G. Clinical pharmacokinetics of acamprosate. Clin Pharmacokinet 1998;35(5):331-45.
2. Baltieri DA, Andrade AG. Efficacy of acamprosate in the treatment of alcohol-dependent outpatients. Rev Bras Psiquiatr 2003; 25(3):156-9.
3. Chick J, Howlett H, Morgan MY, Ritson B. United Kington multicentre acamprosate study (UKMAS): a 6-month prospective study of acamprosate versus placebo in preventing relapsed after withdrawal from alcohol. Alcohol 2000;35(2):176-87.
4. Mason BJ. Acamprosate and naltrexone treatment for alcohol dependence: an evidence-based risk-benefits assessment. Eur Neuropsychopharmacol 2003;13(6): 469-75.
5. Niederhofer H, Staffen W. Acamprosate and its efficacy in treating alcohol dependents adolescents. Eur Child Adolesc Psychiatry 2003;12(3):144-8.
6. Kiefer F, Jahn H, Tarnaske T, Helwig H, Briken P, Holzbach R, Kampf P, Stracke R, Baehr M, Naber D, Wiedemann K. Comparing and combining naltrexone and acamprosate in relapse prevention of alcoholism: a double-blind, placebo-controlled study. Arch Gen Psychiatry 2003;60(1):92-9.
7. Overman GP, Teter CJ, Guthrie SK. Acamprosate for the adjunctive treatment of alcohol dependence. Ann Pharmacother 2003;37(7-8):1090-9.



ÁCIDO VALPRÓICO/ VALPROATO DE SÓDIO

DEPAKENE (Lab. Abbott)

- Caixas com 25 cápsulas de 250 mg;
- caixas com 25 e 50 comprimidos de 300 mg de liberação entérica;
- caixas com 50 comprimidos revestidos de 500 mg de liberação entérica;
- frascos com 100 mL de xarope de 250 mg/5 mL.

DEPAKOTE (Lab. Abbott)

- Caixas com 20 comprimidos revestidos de 250 e 500 mg.

DEPAKOTE SPRINKLE (Lab. Abbott)

- Caixas com 30, 60 ou 100 comprimidos de 125 mg.

TORVAL CR (Lab. Torrent)

- Caixas com 30 comprimidos de 300 e 500 mg de valproato de sódio.

VALPAKINE (Lab. Sanofi-Sinthélabo)

- Embalagens com 40 drágeas com revestimento de liberação entérica de 200 ou 500 mg;
- frascos com 40 mL de solução para uso oral contendo 200 mg/mL.

VALPROATO DE SÓDIO – genérico (Lab. Apotex)

- Caixas em 30 cápsulas de 250 mg.

VALPROATO DE SÓDIO – genérico (Lab. União Química)

- Frascos com 100 mL de xarope 50 mg/mL.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Em 1881, o químico norte-americano B. Burton sintetizou o valproato como um solvente orgânico; entretanto, suas propriedades anticonvulsivantes foram descobertas somente mais tarde, de forma inesperada, por Meunier. Este pesquisava vários fármacos em estudos experimentais de convulsões, ocasião em que o ácido valpróico estava sendo utilizado apenas como veículo solvente para esses fármacos. Lambert foi o primeiro a fazer um relato sobre a eficácia do valproato no transtorno do humor bipolar (THB), em 1966, a partir de um estudo aberto com 141 pacientes. Nos 15 anos que se sucederam após esse estudo inicial, uma série de pequenos estudos tanto abertos como placebo-controlados cruzados mostrou resultados positivos, a maioria deles indicando altas taxas de resposta na mania aguda, e baixas no episódio depressivo. Além disso, foram relatados benefícios profiláticos com o uso do valproato

no THB.¹ Muito recentemente, Bowden e colaboradores² realizaram o primeiro estudo controlado sobre manutenção no THB com lítio, valproato e placebo. Apesar de o valproato ser usado muito frequentemente na clínica diária como fármaco de manutenção que apresenta bons resultados, o referido estudo apresentou uma série de limitações metodológicas (especialmente, viés de seleção da amostra) o que torna alguns de seus achados sobre profilaxia questionáveis. Cabe ressaltar que as formas de valproato ou divalproato de sódio parecem ser melhor toleradas do que a forma de ácido valpróico, sobretudo no que diz respeito a efeitos colaterais gastrointestinais.

Após a ingestão, é rapidamente absorvido, atingindo o pico de concentração sérica em 1 a 4 horas, dependendo do modo como foi ingerido (junto com alimentos, a absorção pode ser retardada). Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (90%), em especial à albumina, mas é a sua fração livre que atravessa a barreira hematoencefálica. As mulheres e os idosos tendem a apresentar níveis relativos de valproato livre um pouco aumentados até 15% maiores. Portanto, nesses dois grupos de pacientes, frequentemente são indicadas doses um pouco mais reduzidas.¹ A biodisponibilidade aproxima-se de 100%.

A maior parte do valproato é metabolizada em nível hepático, gerando alguns metabólitos ativos. Menos de 3% é excretado inalterado nas fezes e na urina. Sua meia-vida é de 8 a 17 horas, ficando reduzida se o paciente ingerir outras substâncias que aumentem a atividade das enzimas hepáticas (p.ex., carbamazepina).

A eficácia do ácido valpróico/valproato está bem estabelecida no tratamento de episódios de mania aguda, e existem evidências, embora ainda não tão consistentes, de que seja efetivo no tratamento de episódios mistos, na prevenção de recaídas de episódios maníacos e depressivos do THB assim como em pacientes com ciclagem rápida. É utilizado ainda, com frequência, associado aos demais estabilizadores em casos de mania não-responsivos à monoterapia.

A administração deve ser iniciada lentamente para minimizar seus efeitos colaterais. Pode-se iniciar com 250 mg uma vez ao dia, de preferência junto a uma refeição. A dose deve ser aumentada gradualmente até o total de 750 mg por dia, dividida em três doses diárias. Aumenta-se 250 mg a cada dois dias desde que os efeitos colaterais, tais como náuseas, vômitos e sedação, o permitam. Teoricamente, a dose máxima é de 1.800 mg/dia; no en-

tanto, alguns pacientes, podem necessitar de até 3 g/dia para atingir os níveis terapêuticos. Portanto, a dose máxima pode ficar na dependência da tolerância do paciente a doses maiores da substância e de sua resposta clínica. No entanto, não se deve ultrapassar o limite de 60 mg/kg de peso. Para pacientes que não toleram doses maiores de ácido valpróico, a medida inicial mais adequada é reduzir a dose do medicamento, se possível, ou trocar a forma de ácido valpróico para valproato de sódio ou divalproato de sódio.

Os efeitos antimaníacos ocorrem dentro de 1 a 4 dias após o alcance dos níveis séricos terapêuticos. Costuma-se observar melhoras importantes geralmente em torno de 21 dias após o início do tratamento.

A manutenção deve ser feita com doses idênticas às usadas no episódio maníaco agudo e, dessa forma, os mesmos níveis séricos devem ser mantidos. Ao suspender o tratamento, a retirada deve ser bastante gradual para evitar sintomas de abstinência ou mesmo o surgimento de um quadro epiléptico que estava sendo controlado pelo valproato.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação do ácido valpróico não é totalmente conhecido. Acredita-se que ele atue tanto na mania quanto na epilepsia por mecanismos gabaérgicos. Modificaria o metabolismo do GABA inibindo seu catabolismo, aumentando sua liberação, diminuindo seu *turnover*, aumentando a densidade de receptores GABA B e, conseqüentemente, a resposta neurogabaérgica. Parece ter efeitos neuronais diretos na membrana celular, alterando a condutância para sódio e potássio. Além disso, a membrana neuronal possuiria um papel inibidor no chamado efeito *kindling* (disparo).



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: diarreia, ganho de peso (que é nível sérico-dependente)², náuseas, queda de cabelo (maior em mulheres e nível sérico-dependente)³, sedação, tremores finos.

Menos comuns*: agranulocitose, alopecia, alteração do tempo de coagulação, alteração da função

* Redução na contagem de plaquetas e em leucócitos está diretamente relacionada a maiores níveis séricos de valproato²; nesses casos, portanto, indica-se a redução da dose¹.

hepática, alucinações, anemia aplástica, ataxia, cefaléia, colecistite, depressão da medula óssea, diplopia, disartria, dor epigástrica, edema, gastrite, hepatotoxicidade (geralmente em crianças menores de 2 anos), icterícia, pancreatite hemorrágica, petéquias, prurido, *rash* cutâneo, síndrome de ovários policísticos, trombocitopenia, tonturas, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- episódio de mania aguda⁴⁻⁷.

Evidências incompletas de eficácia*:

- profilaxia de episódios maníacos²;
- profilaxia de episódios depressivos bipolares⁹;
- episódio de depressão bipolar (associado a lítio ou antidepressivo)¹⁰;
- episódio misto^{11, 12};
- episódios do transtorno do humor bipolar quando há co-morbidade com transtorno de abuso de substâncias^{13, 14};
- THB na infância e na adolescência^{15, 16};
- mania associada à condição médica geral¹⁷;
- cicladores rápidos⁸;
- ciclotimia¹⁸;
- THB em co-morbidade com transtorno de pânico¹⁹.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Insuficiência hepática severa;
- hipersensibilidade ao fármaco;
- gravidez (é teratogênico).

Relativas

- Hepatopatia leve.

* Apesar de utilizarmos ao longo deste livro, como critério de evidência consistente de eficácia, a existência de pelo menos um ensaio clínico placebo-controlado, optamos, no caso do valproato, por definir a profilaxia de episódios maníacos como sendo ainda uma evidência incompleta de eficácia, dadas as falhas metodológicas existentes no trabalho realizado por Bowden e colaboradores², as quais impedem a generalização de seus resultados.



INTOXICAÇÃO

O quadro de intoxicação caracteriza-se por sedação aumentada, confusão, hiper-reflexia, convulsões, depressão respiratória, coma e morte.

A toxicidade do ácido valpróico é baixa (1 em 49.000).²⁰ É mais comum em crianças com idade inferior a 2 anos. O risco mais sério é a hepatotoxicidade que, embora rara, pode ocasionar coma e óbito.

Manejo

Deve-se fazer lavagem gástrica nas primeiras horas, monitoramento cardíaco, medidas de suporte respiratório, hemodiálise e tratamento de convulsões. Alguns estudos têm demonstrado a eficácia da naloxona para o tratamento do coma associado à intoxicação pelo ácido valpróico.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O ácido valpróico é teratogênico em seres humanos, aumentando o risco de malformações em cerca de 5 vezes, especialmente quando usado durante o primeiro trimestre de gestação. O risco também está relacionado à dose de ácido valpróico utilizada (aumenta com doses superiores a 1.000 mg/dia e com concentrações séricas acima de 70 µg/mL). Seu uso na gestação está relacionado a defeitos ósseos, em membros, pele, cabeça, pescoço e músculos do bebê. A incidência de defeitos no tubo neural em mães que usaram o ácido valpróico no primeiro trimestre é maior. Foi estimado um risco de 1 a 5% para a ocorrência de espinha bífida e de meningomielocelo lombar. Também foi descrita a síndrome do valproato fetal, que inclui anomalias crânio-faciais, anomalias esqueléticas, anomalias do trato respiratório, atraso neurodesenvolvimental, meningomielocelo, sofrimento perinatal e comportamento neonatal atípico. Por esses motivos, seu uso está contra-indicado na gestação (Categoria D do FDA).

Lactação

Essa substância é excretada em baixa concentração no leite materno e não parece ser danosa ao bebê. É excretada no leite materno em porcentagens de 1 a 10% dos níveis séricos. A Academia Americana de Pediatria considera o valproato compatível com a amamentação.

Crianças

Sua hepatotoxicidade é aumentada principalmente em crianças com menos de dois anos de idade e que estejam utilizando outros anticonvulsivantes (chama a atenção que não haja indicação psiquiátrica razoável para usar valproato antes dos dois anos de idade)¹. Existem ainda evidências de hiperexcitabilidade e disfunção neurológica no desenvolvimento neuropsicomotor associadas ao uso de ácido valpróico.

Idosos

O valproato tem um perfil farmacocinético complexo, que envolve a sua ligação com as proteínas e o *clearance*. Em idosos, na medida em que aumentam as doses, aumenta a fração de valproato não-ligado às proteínas e diminui o *clearance*, aumentando as concentrações plasmáticas. Deve-se observar de perto os efeitos colaterais, assim como realizar mais frequentemente dosagens séricas do fármaco nessa população.



LABORATÓRIO

O ácido valpróico raramente interfere em exames de laboratório. No entanto, provoca um erro para mais na dosagem de ácidos graxos livres no soro, e seus metabólitos podem indicar um falso-positivo para cetonas na urina.

Os níveis séricos devem ser medidos 12 horas após a última dose, depois de o paciente estar usando o medicamento por, no mínimo, 5 dias. Níveis séricos iguais ou superiores a 45 a 50 µg/mL estão associados com eficácia no tratamento da mania aguda. Níveis séricos acima de 125 µg/mL estão relacionados com maior índice de efeitos colaterais (p.ex., náuseas). Portanto, os níveis séricos para o tratamento de quadros maníacos agudos devem se situar entre 45 e 125 µg/mL. Por outro lado, para quadros de hipomania e para aquelas apresentações do chamado “espectro bipolar” (p.ex., transtornos do humor com alguns componentes de irritabilidade, hiperatividade, labilidade do humor, impulsividade, grandiosidade, mas que não preenchem os critérios do DSM-IV para mania ou hipomania)¹ não estão bem-estabelecidos os níveis séricos adequados, assim como também não estão para a terapia de manutenção de transtornos do humor bipolar tipo I e II. Em um único estudo de manutenção feito com valproato², os níveis séricos sugeridos são menores (85 +/- 30 µg/mL) que os necessários para quadros agudos de mania. Da mesma forma, parece que,

nos quadros de ciclotimia, os pacientes responderiam também a níveis séricos menores do que os da mania aguda¹⁸. Cabe chamar a atenção ao fato de que as formas de liberação lenta de divalproato, que estão sendo recentemente introduzidas no mercado, necessitam de um aumento na sua dosagem uma vez que apresentam níveis séricos entre 10 a 15% inferiores aos níveis apresentados pelas formas tradicionais. Existem estudos acerca do uso de doses maiores de valproato na mania aguda para obter início de resposta rápido (“doses de ataque”) em até 2 dias (uso de 20 a 30 mg/kg de peso). Esses altos níveis parecem ser tão eficazes quanto o uso de haloperidol em quadros agudos, sendo melhor tolerados que este antipsicótico^{21, 22}.

Devem ser feitos hemograma com contagem de plaquetas e provas de função hepática prévias (o ácido valpróico é hepatotóxico e pode causar trombocitopenia) periodicamente durante o tratamento. Em 44% dos pacientes, há aumento das transaminases hepáticas (o que não significa hepatotoxicidade), sendo que este regride espontaneamente.

Antes de um procedimento cirúrgico, o tempo de protrombina e a contagem de plaquetas devem ser medidos.



PRECAUÇÕES

1. Aumentos leves nas transaminases: não há necessidade de suspender o ácido valpróico.
2. Aumentos importantes nas transaminases (três vezes os valores iniciais): suspender temporariamente. Se houver normalização e o paciente responder ao tratamento, fazer nova tentativa.
3. Lembrar que os efeitos colaterais mais comuns (gastrointestinais) desaparecem depois das primeiras semanas de uso.
4. Suspender o fármaco caso haja suspeita de gravidez ou desejo de engravidar.
5. Doses altas podem ser letais: tomar cuidado com paciente suicida.
6. Evitar o uso de álcool: há potencialização do efeito depressor do SNC.
7. Deve-se estar atento à presença de sinais de hepatotoxicidade, de pancreatite (vômitos e dor abdominal persistentes por mais de 6 semanas) e de alterações do tempo de protrombina caso o paciente se submeta a uma cirurgia ou apresente sangramentos.

8. Administrar junto com a alimentação e utilizar preparações de liberação entérica (valproato ou divalproato de sódio) para diminuir os efeitos colaterais (náuseas, irritação gástrica).
9. Realizar periodicamente os exames laboratoriais recomendados (hemograma, plaquetas, provas de função hepática) nos 6 primeiros meses, sobretudo em pacientes com algum comprometimento hepático. Após o primeiro semestre, realizar exames mínimos pelo menos uma vez por semestre. Também, pelo menos uma vez por ano, realizar exame de colesterol e triglicérides.
10. Toda mulher em idade fértil deve, antes de iniciar o uso de valproato, submeter-se a uma ecografia abdominal ou transvaginal para obtenção de imagem ovariana e repetir este exame uma vez ao ano para determinar a presença (ou ausência) de ovários policísticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bowden C. Valproate. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 189-202.
2. Bowden C, Calabrese J, McElroy S et al. A randomized placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-9.
3. Jeavons P, Clark J, Harding G. Valproate and curly hair. *Lancet* 1977; 1: 359.
4. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62-8.
5. Bowden C, Brugger A, Swann A et al. Efficacy of divalproex vs. lithium in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918-24.
6. Freeman T, Clothier J, Pazzaglia P et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108-11.
7. Vasudev K, Goswami U, Kohli K. Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology* 2000; 150: 15-23.
8. Calabrese J, Delucchi G. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431-4.
9. Winsberg M, DeGolia S, Strong J et al. Divalproex therapy in medication-naïve and mood stabilizer-naïve bipolar II depression. *J Affect Disord* 2001.
10. Young L, Joffe R, Robbe J et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 124-6.
11. Himmelhoch J. The sources of characterologic presentations of mixed bipolar states. *Clin neuropharmacol* 1992; 15 (suppl 1): 630-1A.
12. Schatzberg A. Bipolar disorder: recent issues in diagnosis and classification. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl); 35-6.
13. Brady K, Sonne S, Anton R et al. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995; 58: 118-21.
14. Hertzman M. Divalproex sodium to treat concomitant substance abuse and mood disorders. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18: 371-2.
15. Kowatch R, Suppes T, Carmody T et al. Effect size of lithium, divalproex sodium and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 713-20.
16. Donovan S, Stewart J, Nunes E et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 818-20.
17. Kahn D, Stevenson E, Douglas C. Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1010-1.
18. Jacobsen FM. Low dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders and premenstrual syndrome. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 229-34.
19. Baetz M, Bowen R. Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy. *Can J Psychiatry* 1988; 43: 73-7.
20. Dreifuss F, Langer D, Moline K, Maxwell J. Valproic acid hepatic fatalities II. US experience since 1984. *Neurology* 1989; 39: 201-7.
21. Keck P, McElroy S, Tugrul K, Bennet J. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 305-8.
22. Hirschfeld R, Allen M, McEvoy J et al. Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 815-8.



ALPRAZOLAM

ALPRAZOLAM (Lab. Apotex)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 e 1 mg.

ALPRAZOLAM (Lab. Biosintética)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,25, e 0,5 mg.

ALPRAZOLAM (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 e 1 mg.

ALPRAZOLAM (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,5, 1 e 2 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 2 mg.

ALTROX (Lab. Torrent)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 e 1 mg.

APRAZ (Lab. Schering-Plough)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg.

FRONTAL (Lab. Pfizer)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5 e 1 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 2 mg.

FRONTAL XR (Lab. Pfizer)

- Caixas com 30 comprimidos de 0,5, 1 e 2 mg.

TRANQUINAL (Lab. Merck-Bagó)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg.

**FARMACOCINÉTICA
E MODO DE USAR**

O alprazolam é um triazolobenzodiazepínico de meia-vida intermediária entre 6 e 20 horas¹. A sua absorção por via oral é rápida, ligando-se às proteínas plasmáticas na ordem de 70%, e sua biodisponibilidade é de 92%. O início de ação também é rápido, e o pico plasmático é atingido em 0,7 a 2,1 horas após a ingestão. Trata-se de uma substância altamente lipofílica, que atravessa facilmente a barreira hematoencefálica. É metabolizada em nível hepático pelas enzimas do citocromo P450, particularmente a CYP3A4, através de um mecanismo de oxidação com poucos metabólitos ativos.^{1,2} Eritromicina, claritromicina, ritonavir, itraconazol, cetoconazol e nefazodona são inibidores da CYP3A4 e podem afetar o metabolismo dos benzodiazepínicos, aumentando a concentração destes^{1,2}.

A eficácia do alprazolam foi estabelecida no tratamento dos sintomas de transtorno de pânico³⁻⁷, tendo apresentado um início de ação mais rápido e uma maior redução dos sintomas do que a imipramina⁷, em doses de 6 mg/dia. Tem sido usado no tratamento desse transtorno em doses de até 10 mg/dia, sendo uma de suas vantagens o rápido início de ação, sendo bem tolerado pelos pacientes^{1,8}. É eficaz na redução da ansiedade antecipatória, além de bloquear os ataques. A eficácia foi ainda estabelecida no tratamento da agorafobia³, do transtorno de ansiedade generalizada^{9,10} e no tratamento da ansiedade situacional¹¹. É também utilizado associado aos ISRSs quando os sintomas de ansiedade são muito intensos. As desvantagens para seu uso são: sedação, diminui-

ção da atenção e da concentração, interação com álcool, dependência física e síndrome de retirada¹.

As doses médias utilizadas variam de 1,5 a 10 mg/dia. Recomenda-se iniciar com 0,5 a 1 mg, aumentando a cada três dias 0,5 mg até 4 a 6 mg (transtorno do pânico); como ansiolítico, as doses geralmente são menores (0,75 a 1,5 mg/dia)^{1,2}. Quando usado por longos períodos, deve ser ingerido em 4 a 6 doses diárias, para manutenção dos níveis plasmáticos, tendo em vista sua meia-vida curta. O equilíbrio plasmático é atingido em 2 ou 3 dias. Em casos de insuficiência hepática, deve-se iniciar com doses menores, em torno de 0,25 mg, e, se necessário, o aumento da dose deve ser mais lento.

A retirada deve ser feita gradualmente: 0,5 mg a cada 3 dias, para evitar os sintomas de abstinência que, sobretudo com o alprazolam, podem ser graves^{1,2}.

**FARMACODINÂMICA
E MECANISMOS DE AÇÃO**

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O alprazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro cuja entrada para o neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC¹².

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente^{2,12}.

Além do mecanismo comum aos demais benzodiazepínicos, o alprazolam também parece ter ação nos sistemas noradrenérgicos com possíveis efeitos antidepressivos. Possuiria ainda a capacidade de reduzir a atividade dos receptores adrenérgicos pós-sinápticos. Ele reduziria a hipercortisolemia preexistente ao tratamento em portadores de transtorno de pânico, podendo ser este um de seus mecanismos de ação.

O alprazolam possui efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, diminuição dos reflexos e da performance psicomotora, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorexia, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cefaléia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, ideação paranóide (em idosos), icterícia, impotência, inquietude, insônia de rebote, irritabilidade, letargia, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- transtorno de pânico³⁻⁶;
- agorafobia³;
- transtorno de ansiedade generalizada^{9,10};
- ansiedade situacional¹¹.

Evidências incompletas:

- estresse pós-traumático¹;
- fobia social;
- uso em conjunto com ISRSs para minimizar a “piora inicial” (ansiedade, irritação, agitação) dos pacientes em tratamento com esses fármacos¹³.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Glaucoma de ângulo estreito;
- hipersensibilidade ao fármaco;
- *miastenia gravis*.

Relativas

- Glaucoma de ângulo aberto tratado;
- pacientes com DBPOC grave;

- pacientes com fatores de risco para abuso de drogas.



INTOXICAÇÃO

Inclui sonolência, confusão mental, diminuição da coordenação, diminuição de reflexos e coma. Os óbitos por ingestão excessiva ocorrem quando associados a outras substâncias depressoras do SNC.

Manejo

O tratamento inclui lavagem gástrica, administração de fluidos e manutenção de vias aéreas permeáveis.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Em estudos iniciais, o uso de benzodiazepínicos na gravidez ficou inicialmente relacionado com a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis¹⁴.

O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1%, de acordo com estudo de meta-análise¹⁵. Deve ser levada em conta a relação entre o risco e o benefício do uso de benzodiazepínicos na gravidez, sobretudo no primeiro e no terceiro trimestre. Não ficou comprovado o efeito teratogênico do alprazolam em fetos de mães expostas ao fármaco no primeiro trimestre de gestação. Entretanto, na gravidez, dentre os benzodiazepínicos, o diazepam e o clordiazepóxido são, até o presente momento, os de uso mais seguro.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que uma pessoa adulta. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária.

Ingestão materna continuada e em doses altas de alprazolam, no segundo e no terceiro trimestre, pode ocasionar sintomas neonatais de abstinência.

cia: irritabilidade, tremores, diminuição do Apgar, diarreia e vômitos (Categoria D do FDA).

Lactação

É excretado no leite, podendo produzir sonolência, hipotonia, apatia, letargia e dificuldade de sucção^{1,2}.

Crianças

Pelo menos um estudo realizado em crianças e adolescentes mostrou que o alprazolam é bem-tolerado, com poucos efeitos colaterais que foram leves e transitórios¹⁶.

Idosos

Embora existam poucos estudos que empreguem o alprazolam em idosos, essa droga tem sido utilizada no tratamento de curto prazo do transtorno de pânico, no qual eventualmente apresenta uma eficácia semelhante à da imipramina. Foram utilizadas doses 50% menores do que as utilizadas em pacientes mais jovens portadores do transtorno do pânico¹⁷.

Recomenda-se usar sempre a dose mais baixa que controle os sintomas, pois o metabolismo é mais lento no idoso, e supõe-se que níveis plasmáticos mais altos sejam cumulativos e estejam associados a quadros de agitação. Pode-se iniciar com doses de 0,25 mg distribuídos em 2 ou 3 vezes ao dia. Deve-se estar atento para sintomas como tonturas e falta de coordenação motora, que podem representar hipotensão em idosos tratados com esse fármaco.



LABORATÓRIO

Atualmente, medidas de níveis séricos de BZDs não são de uso clínico geral, embora possam estar correlacionadas com efeitos colaterais. Deve-se levar em conta, entretanto, particularmente em benzodiazepínicos de curta ação, que níveis séricos elevados por longos períodos favorecem a dependência e possíveis reações de abstinência por ocasião da retirada. Os níveis séricos efetivos são de 20 a 40 µg/mL.

Os benzodiazepínicos interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.

Apesar de raros e destituídos de importância clínica, podem ocorrer aumentos de transaminases hepáticas (TGP/TGO).



PRECAUÇÕES

1. O alprazolam compromete significativamente a capacidade de conduzir veículos, pois diminui o nível de alerta, a atenção e a concentração, exigindo um esforço extra para dirigir. Alertar o paciente para o perigo que representa conduzir veículos ou operar máquinas perigosas, durante o uso do alprazolam¹⁸.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, usuários de drogas e portadores de transtornos graves de personalidade têm tendência a abusar de benzodiazepínicos; evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente para evitar ansiedade de rebote, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. O alprazolam, por ser um benzodiazepínico potente de curta ação, desenvolve com facilidade abuso e dependência, mas, após uso por curto período, pode ser rapidamente retirado (4 a 6 semanas).
6. Com benzodiazepínicos de curta ação, como o alprazolam, poderá ocorrer insônia de rebote nos intervalos entre as doses desse medicamento como, por exemplo, no tratamento do distúrbio do pânico e após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballenger JC. Benzodiazepine. Receptor Agonists and Antagonists. In: Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. v.1.
2. Charney DS, Mihic SJ and Harris A. Hypnotics and Sedatives. In Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
3. Ballenger JC, Burrows GD, Dupont RL e cols. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 413-422.
4. Cross-National Collaborative Panic Study, Second Phase Investigators. Drug treatment of panic disorder: comparative efficacy of alprazolam, imipramine and placebo. Br J Psychiatry 1992; 160:191-202.
5. Davidson JRT. Use of benzodiazepines in panic disorder. J Clin Psychiatry 1997; 58 (2): 26-28.
6. Spiegel DA. Efficacy studies of alprazolam in panic disorder. Psychopharmacol Bull 1998; 34(2): 191-195.
7. Andersch S, Rosenberg MK, Kullingsjo H, Ottosson JO, Bech P, Bruun-Hansen J, Hanson L, Lorentzen K, Møllergerd

M, Rasmussen S. Efficacy and Safety of alprazolam, imipramine and placebo in treating panic disorder. A Scandinavian multicenter study. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 365 Suppl: 18-27.

8. Rickels K, Schweitzer E. Panic disorder: long-term pharmacotherapy and discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 suppl. 2: 12s-18s.

9. Lydiard BR, Ballenger JC, Rickels K. For The Abernethy Work Group. A double-blind evaluation of the safety, efficacy of abecarnil, alprazolam, and placebo in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*; 1997; 58 (11): 11-18.

10. Chouinard G, Annable L, Fontaine R, Solyom L. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 1982;77(3):229-33

11. Wolf D. Anticipatory anxiety in moderately to highly-anxious oral surgery patients as a screening model for anxiolytics: evaluation of alprazolam. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(1):51-7

12. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. 1. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

13. Amsterdam JD, Horning-Rohan M, Maislin G. Efficacy of alprazolam in reducing fluoxetine-induced jitteriness in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1994, 55: 394-400.

14. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8; (6): 461-75.

15. Altschuler LL, Cohen L, Szuba MP e cols. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.

16. Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, Roberts N, Gauthier B, Dubois C, Wiggins D. Clinical, cognitive and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31(1): 29-33.

17. Sheikh JI, Swales PJ. Treatment of panic disorder in older adults: a pilot study comparison of alprazolam, imipramine, and placebo. *Int J Psychiatry Med* 1999; 29(1):91-5.

18. Verster JC, Volkerts ER, Verbaten MN. Effects of alprazolam on driving ability, memory functioning and psychomotor performance: a randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27(2): 260-9.



AMINEPTINA

SURVECTOR (Lab. Servier)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 100 mg. (Fabricação suspensa no momento.)



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Trata-se de um antidepressivo tricíclico atípico que se diferencia do seu grupo por ter ação dopami-

nérgica. É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, atingindo o pico plasmático em 2 horas após a ingestão, com distribuição uniforme em todo o organismo, sendo eliminada principalmente pelos rins, com meia-vida em torno de 8 horas. Dois terços da dose são eliminados em menos de 12 horas^{1,2}.

Iniciar com 200 mg por dia, subdivididos em duas tomadas de 100 mg pela manhã e 100 mg ao meio-dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Apesar de quimicamente ser um derivado dos tricíclicos, apresenta perfil neuroquímico claramente distinto dos demais fármacos do grupo. Inibe seletivamente a recaptação pré-sináptica da dopamina nas vias mesolímbicas dopaminérgicas, acarretando uma diminuição na densidade dos receptores dopaminérgicos D2^{1,2}.

Tem baixa afinidade pelos sistemas noradrenérgico e serotoninérgico, com ausência de efeitos anticolinérgicos (toxicidade miocárdica e ação sedativa). Reduz o período de latência para o início do sono, aumentando o tempo de duração das ondas lentas do sono profundo, a duração e o número de fases do sono REM, ampliando o tempo total de sono. Possui potencial de abuso pela presença de efeito estimulante; entretanto, não possui uma reação de abstinência definida^{1,2}.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência (astenia, ansiedade, confusão mental), dor epigástrica, excitação, irritabilidade, mioclonia, taquicardia, visão borrada.

Menos comuns: acne, anorexia, ansiedade, astenia, artralgia, aumento da pressão arterial, boca seca, cefaléia, ciclagem rápida, confusão mental, constipação intestinal, febre, hepatotoxicidade, hipotensão, icterícia, insônia, palpitação, mialgia, náuseas, rubor facial, tonturas, tremor, vertigem, virada maníaca.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes:

- depressão maior^{3,4,5},

- depressão maior em idosos⁶;
- distímia⁷.

Evidências incompletas:

- episódios depressivos do transtorno bipolar do humor⁴;
- abstinência a anfetaminas⁸.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Alergia à amineptina;
- coréia de Huntington;
- associação com IMAOs;
- insuficiência hepática.



INTOXICAÇÃO

Não há relato de casos fatais de intoxicação. Os sintomas são: desinibição, taquicardia, hipertensão, tremor de extremidades, hepatotoxicidade.

Manejo

- Interromper a o uso do fármaco.
- Fazer lavagem gástrica, caso não tenha transcorrido muito tempo desde a ingestão.
- Monitorar e apoiar as funções cardiocirculatórias, renal e respiratória.
- Monitorar a função hepática.
- Iniciar tratamento sintomático.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Seu uso ainda é desaconselhado, apesar de estudos em animais não terem revelado qualquer efeito teratogênico. Não há estudos envolvendo humanos.

Lactação

Recomenda-se sua suspensão durante a amamentação, pois pode inibir a produção de prolactina. Não há informações acerca de sua excreção no leite materno.

Crianças

Seu uso não é recomendado: não há estudos envolvendo essa população.

Idosos

A amineptina causa poucos efeitos colaterais anticolinérgicos. Pode, portanto, ser utilizada em pacientes com hipertrofia de próstata, com doença

de Parkinson ou com problemas cardíacos. É uma boa alternativa para esse grupo de pacientes⁶.



LABORATÓRIO

Pode provocar aumento de TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubinas, reversível com a suspensão do tratamento. A dosagem de níveis séricos não é utilizada para controle de dose eficaz.



PRECAUÇÕES

1. Há vários casos na literatura que dizem respeito ao abuso e à dependência desse fármaco, devido ao seu efeito estimulante de breve duração, o que exige várias doses ao dia. A abstinência não é intensa nem duradoura, com períodos de hipersonia, depressão e anergia, que se iniciam logo após sua suspensão.
2. Não administrar simultaneamente com IMAOs.
3. Evitar administração vespertina pelo risco de induzir insônia.
4. Evitar doses superiores a 200 mg/dia, devido ao maior risco de efeitos colaterais, sem maior eficácia antidepressiva.
5. Em caso de icterícia, dor abdominal, mialgias, febre inexplicada, anorexia ou náuseas persistentes, é aconselhável a dosagem de enzimas hepáticas. No caso de se encontrarem elevadas, suspender o medicamento e não expor novamente o paciente à amineptina, pois trata-se de reação imunoalérgica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garattini S. Pharmacology of amineptine, an antidepressant agent acting on the dopaminergic system: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12 (3):15-19.
2. Mitchell PB. Novel French antidepressants not available in the United States. *Phychopharmacol Bulletin* 1995; 31(3):509-19.
3. Deniker P, Besancon G, Colonna L, Coudert AJ, Danion JM, Dufort H, et al. Extensive multicentric study of 1354 cases of depressed subjects treated with amineptine. *Encephale* 1982; 8(3):355-70.
4. Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R, Drago F. Comparative effects of amitriptyline and amineptine in patients affect by anxious depression. *Neuropsychobiology* 1995;31(3):130-4.
5. Dalery J, Rochat C, Peyron E, Bernard G. The efficacy and acceptability of amineptine versus fluoxetine in major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12(3):35-38.

6. Marconi PL, Brugnoli R, Bressa GM. Depression in elderly people treated with amineptine: a synopsis. Clin Neuropharmacol 1989;12(2):97-105.

7. Boyer P, Lecrubier Y, Stalla-Bourdillon A, Fleurot O. Amisulpride versus amineptine and placebo for the treatment of dysthymia. Neuropsychobiology 1999; 39(1):25-32.

8. Jittiwutikan J, Srisurapanont M, Jarusuraisin N. Amineptine in the treatment of amphetamine withdrawal: a placebo-controlled, randomised, double-blind study. J Med Assoc Thai 1997; 80(9):587-92.



AMISULPRIDA

SOCIAN (Lab. Sanofi/Synthelabo)

- Caixas com 20 comprimidos de 200 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 50 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A amisulprida é um fármaco pertencente à classe das benzoamidas. Atinge uma concentração plasmática máxima após 3 a 7 horas da administração por via oral. Sua biodisponibilidade é de 48%¹. É eliminada pela urina, principalmente sob forma inalterada. Apresenta uma baixa ligação às proteínas plasmáticas (17%)¹. Nas primeiras 24 horas, a eliminação é rápida, com uma meia-vida de 2 a 3 horas. Após esse período, a eliminação se torna mais lenta, com uma meia-vida de 12 a 19 horas.

Doses de 100 a 300 mg são usadas para o tratamento de sintomas negativos de pacientes esquizofrênicos. Já as doses que atuam sobre os sintomas positivos da esquizofrenia variam de 600 a 1.200 mg/dia, podendo alcançar até 2.300 mg/dia².



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A amisulprida é um antagonista dopaminérgico D2 e D3, com ação preferencial no sistema límbico. Em baixas doses, bloqueia preferencialmente os auto-receptores dopaminérgicos do córtex frontal; em altas doses, bloqueia os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos do sistema límbico^{1,3}. Este último mecanismo de ação com doses maiores lhe confere eficácia como antipsicótico. O bloqueio dos receptores pré-sinápticos, em baixas doses, promove a liberação da dopamina na fenda sináptica, não ocorrendo bloqueio dos receptores pós-sinápticos. Talvez esse mecanismo

de ação seja responsável pela ativação que provoca sob baixas doses e pela ausência de atividades catalépticas mesmo sob altas doses⁴. É considerado um antipsicótico atípico.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: sedação, sonolência.

Menos comuns: amenorréia, ataxia, crises oculogiras, disartria, discinesia aguda, discinesia tardia, frigidez, galactorréia, ganho de peso, ginecomastia, hiperprolactinemia, insônia, náusea, hipotensão, impotência, parkinsonismo, síndrome neuroléptica maligna, taquicardia, torcicolo, trismo⁵.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia (fase aguda e de manutenção)⁶⁻¹¹;
- sintomas positivos da esquizofrenia (em doses entre 400 a 800 mg/dia)^{8, 9};
- sintomas negativos da esquizofrenia (em doses de até 300 mg/dia)^{8, 9, 11-16};
- em esquizofrenia refratária, associado à clozapina e à olanzapina, pode trazer melhora dos sintomas^{17,18}.

Evidências incompletas:

- distímia¹⁹;
- déficit de atenção com hiperatividade;
- Gilles de Tourette²⁰;
- transtorno obsessivo-compulsivo associado aos ISRSs²¹.



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Insuficiência renal (sua excreção renal é diminuída);
- epilepsia (diminui o limiar convulsivante);
- feocromocitoma.



INTOXICAÇÃO

A superdosagem pode acarretar coma e grave síndrome parkinsoniana.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Não deve ser utilizada durante a gravidez e a lactação.

Idosos

Em idosos, deve-se ter cautela devido ao risco de sensibilidade aumentada ao fármaco. É prudente diminuir a dose.

Crianças

Estudos envolvendo adolescentes recomendam o uso²².



PRECAUÇÕES

1. Em pacientes com insuficiência renal, deve-se diminuir a dose ou até mesmo interromper seu uso de acordo com a gravidade do quadro renal.
2. Em epiléticos, deve-se lembrar que esse fármaco diminui o limiar convulsivante.
3. Não administrá-la em pacientes com feocromocitoma sem um rigoroso controle médico.
4. Suspender a dose em caso de hipertermia devido a um potencial quadro de síndrome neuroléptica maligna, caracterizada por hipertermia e distúrbios neurovegetativos.
5. Não potencializa os efeitos depressores do álcool ou do lorazepam¹.
6. Apresenta baixo potencial de ganho de peso quando comparado aos outros antipsicóticos²³.
7. Uma menor incidência de efeitos extrapiramidais^{3,7}.
8. A hiperprolactinemia geralmente apresenta-se mais rapidamente e com maior intensidade²⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenzweig P, Canal M, Patat A, Bergougnan L, Zieleniuk I, Bianchetti G. A review of the pharmacokinetics, tolerability and pharmacodynamics of amisulpride in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol.* 2002;17(1):1-13.
2. Muller MJ, Wetzel H, Eich FX, Rein W, Puech A, Benkert O; Amisulpride Study Group. Dose-related effects of amisulpride on five dimensions of psychopathology in patients with acute exacerbation of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(6):554-60.
3. Lecrubier Y. Amisulpride: progress and outcomes. *Curr Med Res Opin.* 2002;18 Suppl 3:s18-22.
4. Loo MH, Poirier-Little F, Theron M et al. Amisulpride versus placebo in the medium-term treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brit. J. Psychiatry* 1997; 170:18-22.

5. Pedrosa Gil F, Grohmann R, Ruther E. Asymptomatic bradycardia associated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 2001;34(6):259-61.

6. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):553-64.

7. Mota NE, Lima MS, Soares BG. Amisulpride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001357.

8. Uech A. Optimal dose of amisulpride determined. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 98:65-72.

9. Mortimer AM. How do we choose between atypical antipsychotics? The advantages of amisulpride. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 Suppl 1:S21-5.

10. Moller HJ. Amisulpride: efficacy in the management of chronic patients with predominant negative symptoms of schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251(5):217-24.

11. Leucht S. Amisulpride a selective dopamine antagonist and atypical antipsychotic: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 Suppl 1:S15-20.

12. Olonna L. Antideficit properties of neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89(380):77-82.

13. Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. *Brit J Psychiatry* 1995; 166: 68-72.

14. Paillé-Martinot ML, Lecrubier Y, Martinot JL et al. Improvement of some schizophrenic deficit symptoms with low doses of amisulpride. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 130-133.

15. Chabannes JP, Pelissolo A, Farah S, Gerard D. Evaluation of efficacy and tolerance of amisulpride in treatment of schizophrenic psychoses. *Encephale.* 1998; 24(4):386-92.

16. Storosum JG, Elferink AJ, van Zwieten BJ, van Strik R, Hoogendijk WJ, Broekmans AW. Amisulpride: is there a treatment for negative symptoms in schizophrenia patients? *Schizophr Bull* 2002; 28(2):193-201.

17. Zink M, Henn FA, Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment-resistant schizophrenic psychoses. *Eur Psychiatry* 2004; 19(1):56-8.

18. Zink M, Knopf U, Henn FA, Thome J. Combination of clozapine and amisulpride in treatment-resistant schizophrenia—case reports and review of the literature. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(1):26-31.

19. Montgomery SA. Dopaminergic deficit and the role of amisulpride in the treatment of mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl 4:S9-15; discussion S16-7.

20. Fountoulakis KN, Iacovides A, St Kaprinis G. Successful treatment of Tourette's disorder with amisulpride. *Ann Pharmacother* 2004; 9.

21. Metin O, Yazici K, Tot S, Yazici AE. Amisulpride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(6):463-7.

22. Gopel C, Marcus A.Z Initial experiences with amisulpride, an in Germany novel, atypical neuroleptic drug in treatment of adolescents with psychiatric disorders. *Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2001; 29(3):230-8.

23. Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an "atypical" antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology* 2003; 28.

24. Marchese G, Ruii S, Casti P, Bartholini F, Saba P, Gessa GL, Pani L. Carmoxirole is able to reduce amisulpride-induced hyperprolactinemia without affecting its central effect. *Eur J Pharmacol* 2002 ; 447(1):109-14.



AMITRIPTILINA

AMYTRIL (Lab. Cristália)

- Caixas com 20 ou 200 comprimidos de 25 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 75 mg.

CLORIDRATO DE AMITRIPTILINA – genérico (Lab. Eurofarma, Ranbaxy, Ratiopharm, Medley, Neoquímica)

- Caixas com 20 comprimidos de 25 e 75 mg.

LIMBITROL (Lab. ICN)

- Caixas com 20 cápsulas de clordiazepóxido 5 mg + amitriptilina 12,5 mg.

NEO AMITRIPTILIN (Lab. Neo Química)

- Embalagens com 20 ou 500 comprimidos de 25 mg.

PROTANOL (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 20 comprimidos de 25 mg.

TRIPSOL (Lab. Cazi)

- Caixas com 20 comprimidos de 25 mg.

TRYPTANOL (Lab. Prodome)

- Caixas com 20 comprimidos de 25 ou 75 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A amitriptilina é uma amina terciária do grupo dos tricíclicos. É bem-absorvida oralmente, com alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas (94,8%). É metabolizada em nível hepático, onde é desmetilada em nortriptilina. Sua excreção ocorre basicamente por via renal¹.

Para o tratamento da depressão, as doses variam entre 75 a 300 mg/dia, com média de 150 mg/dia. Deve-se iniciar com 25 mg/dia e aumentar 25 mg a cada dois ou três dias até 150 mg. A meia-vida é de 21 horas ($\pm$ 5h), aumentando com a idade. Pode, portanto, ser administrada em dose única, à noite, o que é interessante por seus efeitos sedativos que aparecem já nos primeiros dias de uso, enquanto os efeitos antidepressivos, como nos demais tricíclicos, podem demorar de 4 a 6 semanas para ocorrer.

Em pacientes que sofrem seu primeiro episódio depressivo, usa-se o fármaco por cerca de 12 a 18 meses. Em depressões recorrentes, recomenda-se que sejam mantidas doses elevadas pelo período de 3 até 5 anos, mesmo na ausência de crises. Depois desse período, deve-se tentar uma retirada gradual, 25 mg por mês, evitando-se retiradas abruptas. Se por algum motivo houver a necessidade de uma interrupção abrupta, deve-se lembrar que é possível, embora rara, a ocorrência de uma síndrome de retirada (irritabilidade, desconforto gástrico, insônia, ansiedade, inquietação). Por isso, se for possível, a retirada deve ser feita ao longo de 2 ou 3 dias.

No tratamento de dor crônica, fobias e enurese, a dose geralmente é menor. Inicia-se com 10 mg e vai-se aumentando lentamente até 150 mg se houver necessidade.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Causa inibição da recaptação de noradrenalina e serotonina, com ação importante também sobre receptores colinérgicos, α -1-adrenérgicos e histamínicos tipo H1. Como consequência, possui ação anticolinérgica (boca seca, visão borrada, taquicardia sinusal, constipação intestinal, retenção urinária, alterações da memória), anti-histamínica (sedação, ganho de peso) e bloqueio α -adrenérgico (hipotensão postural, tonturas, taquicardia reflexa)¹.

Como os demais tricíclicos em altas doses, ela tem efeitos antiarrítmicos, atuando como um antagonista do sódio, impedindo sua entrada nas células do miocárdio e a despolarização, bloqueando, com isso, a condução cardíaca. Como consequência, ocorre um prolongamento no ECG dos intervalos PR e QT, e um alargamento do complexo QRS, podendo agravar ainda mais bloqueios preexistentes, razão pela qual deve-se ter cuidado ao prescrevê-la para cardiopatas e para pessoas que possam ter problemas cardíacos (particularmente bloqueios de ramo), como os pacientes idosos¹.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação intestinal, fadiga, ganho de peso, hipotensão postural, sedação, tonturas e visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorréia, aumento do apetite, calorões, cefaléia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo, de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náuseas, pesadelos, prurido, queda de cabelo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, síndrome noradrenérgica precoce, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigens, virada maníaca, vômitos, xeroftalmia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes:

- depressão maior ^{1,2};
- enurese noturna³;
- fibromialgia⁴;
- dor na neuropatia herpética⁴;
- dor na neuropatia diabética ⁴;
- profilaxia de cefaléias ^{4,5,6}.

Evidências incompletas:

- distímia¹;
- síndrome do cólon irritável⁷;
- zumbido subjetivo⁸.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao fármaco;
- infarto agudo do miocárdio recente (3 a 4 semanas);
- distúrbios de condução cardíaca;
- prostatismo ou retenção urinária;
- íleo paralítico;
- glaucoma de ângulo estreito.



INTOXICAÇÃO

Doses acima de 1 g de amitriptilina são usualmente tóxicas e podem ser fatais. A morte ocorre por arritmia cardíaca, hipotensão ou convulsões in-

controláveis. Em superdosagem aguda, todos os sintomas desenvolvem-se em 24 horas. Os efeitos antimuscarínicos são os principais e incluem diminuição das secreções (salivares, lacrimais e brônquicas), pele quente e seca, midríase, visão borrada, diminuição da motilidade intestinal e retenção urinária. Frequentemente ocorre depressão do SNC, variando da sonolência ao coma. Os pacientes também podem apresentar quadros de *delirium*: agitados, desorientados, delirantes e com confusão mental e, eventualmente, alucinações visuais. A cardiotoxicidade é muito perigosa, com hipotensão e arritmias (taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular ou fibrilação e vários graus de bloqueio cardíaco).

Manejo

- Internar o paciente em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência e do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- Interromper o uso do antidepressivo.
- Evitar uso de antipsicóticos concomitantemente (exceto para agitação grave, pois aumenta o estado de confusão em vez de atenuá-lo).

Medidas a adotar

1. Induzir o vômito ou realizar lavagem gástrica e usar carvão ativado em caso de ingestão recente.
2. Monitorar as funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las. Completar o exame físico.
3. Realizar exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de tricíclicos. Monitorar os níveis de eletrólitos e fazer as correções necessárias.
4. A neostigmina (Prostigmine®) é contra-indicada se houver coma. Seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves. Usar de 1 a 2 mg, EV, lentamente, a cada 30 a 60 minutos; ou de 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos.
5. Se houver hipotensão, manter o paciente em decúbito, elevando as pernas. Levantar-se lentamente.
6. Caso haja convulsões, usar diazepam EV.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Alguns estudos retrospectivos e relatos de casos associaram o uso de tricíclicos no primeiro trimes-

tre de gestação com o surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos em grandes populações e uma meta-análise recente concluíram que não existe uma relação significativa entre o uso de tricíclicos e essas malformações. Nenhum estudo demonstrou uma associação significativa entre amitriptilina e malformações congênitas.⁹ Como regra geral, deve-se evitar seu uso no primeiro trimestre. Em caso de depressões graves, deve-se avaliar sempre a relação do risco/benefício. É importante lembrar ainda que, nessas circunstâncias, a eletroconvulsoterapia é uma opção relativamente segura e efetiva, especialmente em depressões com sintomas psicóticos.

O recém-nascido cuja mãe usou antidepressivos tricíclicos pode apresentar, por alguns dias, irritabilidade, hiperidrose, taquipnéia, taquicardia e cianose. Por essa razão, devem ser interrompidos antes do parto (2 a 3 semanas).

Existem relatos de síndrome de retirada que indicam irritabilidade, taquicardia, convulsões, hipotonia, dificuldade respiratória em recém-nascidos de mães expostas a antidepressivos tricíclicos. Também podem ocorrer sintomas anticolinérgicos, como obstrução intestinal e retenção urinária. Não foi observada nenhuma relação entre o uso de antidepressivos tricíclicos e o déficit no desenvolvimento neuropsicomotor (Categoria D do FDA).

Lactação

Relatos e estudos mostram que a presença de antidepressivos tricíclicos e/ou de seus metabólitos ativos é baixa no leite materno, sendo muitas vezes indetectável¹⁰. A amitriptilina é considerada um fármaco seguro durante a lactação.

Crianças

Os tricíclicos têm sido utilizados na infância no controle da enurese noturna e no do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. O relato de mortes súbitas em crianças que fazem uso de tricíclicos (em especial, desipramina) faz com que se tome o máximo de cuidado ao prescrevê-los, sobretudo em virtude de seus efeitos cardíacos.

Por essas razões, é recomendável realizar um monitoramento cuidadoso em crianças (até 16 anos), principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita.

- Fazer uma avaliação cardiológica prévia com ECG basal.
- Realizar novo ECG a cada aumento da dose e novo ECG quando for atingida a dose máxima.

- Utilizar como limites os seguintes parâmetros do ECG:
 - intervalo PR menor ou igual a 0,21 segundos;
 - intervalo QRS menor ou igual a 0,12 segundos ou 30% maior que o intervalo QRS do ECG basal;
 - intervalo QTC menor ou igual a 0,450 segundos.

Se esses limites forem ultrapassados, consultar um cardiologista pediátrico.

Recomenda-se também monitoramentos rotineiros da pressão arterial, levando-se em conta os seguintes critérios:

- aumento máximo de 20 batimentos por minuto;
- pressão sistólica: 130 mmHg;
- pressão diastólica: 85 mmHg.

O ajuste das doses pode ser mais difícil em adolescentes e crianças do que em adultos, devido a uma depuração mais rápida.

As doses iniciais são de 10 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg) conforme o peso da criança, aumentando em 20 ou 30% a dose a cada 4 a 5 dias. Quando forem atingidas doses diárias de 3 mg/kg, deveriam ser determinados os níveis séricos em estado de equilíbrio (uma semana) e realizar novo ECG. Se o paciente tolera bem o medicamento e seus efeitos colaterais, e se não houver indícios de alterações no ECG, pode haver um novo aumento de 20 a 30% da dose a cada 2 semanas, lembrando que, em cada aumento, deve ser realizada a rotina recém-descrita.

As dosagens séricas são importantes já que parece haver correlação entre níveis acima de 250 µg/mL e a ocorrência das complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução e aumento na pressão diastólica (diferente do que ocorre no adulto, quando pode ocorrer hipotensão postural).

Idosos

Evitar o uso da amitriptilina em idosos, pois é uma substância altamente hipotensora. Os efeitos anticolinérgicos centrais podem provocar estados de confusão, sobretudo em pacientes que têm algum grau de demência, eventualmente *delirium*, ou agravar problemas cardíacos ou de próstata. Esse risco é aumentado pelo uso frequente de mais de um fármaco nessa faixa etária. Se houver necessidade de usar tricíclicos, preferir a nortriptilina.



LABORATÓRIO

Efeitos favoráveis ocorrem, em geral, com níveis entre 93 a 140 µg/mL de amitriptilina total: amitriptilina + nortriptilina. As dosagens devem ser feitas de 10 a 14 horas após a última dose ingerida. O paciente deve estar sob dose estável pelo menos há 5 dias. Níveis acima de 500 µg/mL podem representar risco de cardiotoxicidade. Podem revelar ainda um paciente com metabolização lenta.

O monitoramento da concentração plasmática dos tricíclicos deve ser feito:

- sempre que a resposta terapêutica não tenha sido adequada;
- quando há suspeita de que o paciente não esteja tomando o medicamento;
- em crianças e idosos;
- em pacientes com doenças físicas;
- quando ocorrem reações adversas graves, persistentes, ou efeitos colaterais indesejáveis (possibilidade de um metabolizador lento);
- em casos de overdose.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para o fato de que a amitriptilina pode causar hipotensão, que é mais grave ao levantar pela manhã. Orientá-lo para que levante devagar e em etapas: primeiramente, sentando-se na cama durante 1 a 2 minutos; se estiver se sentindo bem, pôr-se de pé permanecendo parado por alguns segundos e, se de fato se sentir bem e não sentir nenhuma tontura, começar a movimentar-se lentamente, evitando movimentos bruscos como levantar-se ou baixar-se.
2. Da mesma forma, lembrar que a amitriptilina pode reduzir os reflexos e a atenção. Tomar cuidado com atividades que exijam reflexos rápidos (manejo de máquinas perigosas, condução de carro).
3. Esclarecer que, em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão borrada, constipação intestinal, hipotensão) desaparecem ou diminuem de intensidade depois de 2 a 4 semanas do início do uso. Ensinar como lidar com esses efeitos (ver "Efeitos colaterais e seu manejo").
4. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.

5. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar doses altas, sobretudo em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
6. Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Quando tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade possível, deixar sob os cuidados dos familiares e alertá-los sobre os possíveis riscos.
7. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender a droga e iniciar a administração de um estabilizador do humor.
8. A amitriptilina pode provocar um agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de um antipsicótico.
9. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há uma preferência pela retirada prévia do fármaco, o que poderia reduzir eventuais riscos e permitiria observar melhor os efeitos das duas terapêuticas.
10. Não há necessidade de suspender a amitriptilina antes de anestesia.
11. Informar ao paciente que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir o fármaco precocemente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frazer A. Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(6):9-25.
2. Barbui C, Hotopf. Amitriptyline vs the rest: still the leading antidepressant after 40 years of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry* 2001; 178:129-44.
3. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD002117.
4. Bryson HM, Wilde ML. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs aging* 1996; 8(6):459-76.
5. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7(1):51-4.
6. Hershey AD, Powers SW, Bentti AL, Degrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40(7):539-49.
7. Rajagopala M, Kurian G, John J. Symptom relief with amitriptyline in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13(7):738-41.
8. Bayar N, Boke B, Turan E, Belgin E. Efficacy of amitriptyline in the treatment of subjective tinnitus. *J Otolaryngol* 2001; 30(5):300-3
9. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.

10. Wisner KL, Peral JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9): 1132-7.



APOMORFINA

UPRIMA (Lab. Abbott)

- Caixas com 2 comprimidos sublinguais de 2 ou 3 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O cloridrato de apomorfina é um agonista dopaminérgico de ação central, o qual tem sido recentemente utilizado por via sublingual para tratamento da disfunção erétil, inclusive em pacientes com graus leves de HAS, diabetes, dislipidemia e doença arterial coronariana, tornando-se uma alternativa para os pacientes que não podem usar sildanefil ou similares¹⁻⁴.

Após a administração sublingual, é rapidamente absorvido, atingindo pico de concentração plasmática em 40 a 60 minutos, possuindo alta afinidade pelas proteínas plasmáticas (90%). É extensamente metabolizado pelo fígado e excretado principalmente por via renal. Não possui metabólitos ativos, e a meia-vida é de aproximadamente 3 horas. Pode ser usado a cada 8 horas; a alimentação não afeta a absorção sublingual⁵. A apomorfina inibe as atividades dos citocromos CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A do sistema P450; entretanto, as baixas concentrações plasmáticas, a meia-vida curta e o padrão de uso tornam improvável que a apomorfina via sub-lingual iniba significativamente o metabolismo de outros fármacos mediado por esses citocromos.

A eficácia da apomorfina foi comprovada no tratamento da disfunção erétil.⁶ No tratamento dessa disfunção, são utilizados comprimidos sublinguais.

O início do efeito de um comprimido sublingual ocorre em 18 a 19 minutos após o uso, embora o início real da ereção possa variar de acordo com cada paciente. Os comprimidos dissolvem melhor com umidade; assim, o paciente deve ser orientado a beber pequena quantidade de água antes de usar o comprimido sublingual. A dose inicial recomendada para tratamento de disfunção erétil é de 2 mg, podendo ser aumentada para 3 mg se não houver resposta terapêutica. Um estudo ran-

domizado duplo-cego com placebo demonstrou eficácia e tolerabilidade de uma dose de 4 mg (maior do que a aprovada)². Lembrar que a apomorfina não age sobre a libido; logo, faz-se necessária a estimulação prévia para que o medicamento possa agir. Não é necessário ajuste de dose para os idosos⁵.

A apomorfina ainda é utilizada por via sub-cutânea no tratamento do fenômeno "on-off" das fases mais adiantadas da doença de Parkinson⁶⁻⁹. Utilizam-se doses intermitentes de 2 a 10 mg. A administração enteral da apomorfina é contraindicada devido a seu extenso metabolismo de primeira passagem e à presença de náuseas excessivas, vômito e azotemia¹⁰.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A apomorfina é um agonista dopaminérgico com afinidade sobre receptores D1 e D2, especialmente em receptores D2 do mesencéfalo e hipotálamo associados à ereção peniana. O estímulo pro-erétil é central, provavelmente através de uma melhor sinalização neural para a resposta vascular peniana⁵. Não age na libido.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: náusea (dose-dependente), cefaleia, tontura, hipotensão ortostática^{1-5,10}.

Menos comuns: bocejos, sedação, bradicardia, síncope, transpiração, movimentos involuntários (na administração sub-cutânea para doença de Parkinson), rinite, faringite.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes:

- tratamento da disfunção erétil^{1-4,10};
- doença de Parkinson, fases mais adiantadas, fenômeno "on-off", (períodos "off") (2 a 10 mg) via subcutânea⁶⁻⁹.

Evidências incompletas:

- como teste de diagnóstico diferencial na doença de Parkinson (segunda opção após a levodopa), via subcutânea^{11,12}.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio recente (3 a 4 semanas);
- angina instável grave;
- insuficiência cardíaca grave;
- hipertensão arterial grave;
- outras situações nas quais a atividade sexual seja desaconselhável;
- hipersensibilidade ao fármaco.

Relativas

- Insuficiência hepática;
- insuficiência renal.



INTOXICAÇÃO

A apomorfina pode induzir vômitos em altas doses. Se os comprimidos forem deglutidos, a absorção será reduzida pelo metabolismo hepática de primeira passagem. Não existe antídoto específico disponível para a apomorfina.

O tratamento deve ser de suporte e sintomático. Monitorar sinais vitais. Tomar medidas para evitar possível hipotensão ortostática. Pode-se usar domperidona para os vômitos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Mulheres e crianças

Não há estudos de uso de apomorfina sublingual envolvendo mulheres ou menores de 18 anos.

Idosos

A apomorfina pode ser utilizada em pacientes idosos com disfunção erétil, apresentando eficácia e boa tolerância. Observar se eles não apresentam nenhuma das contra-indicações, especialmente problemas cardiocirculatórios, comuns nessa idade, que desaconselham o uso do medicamento. Não é necessário o ajuste de dose.



LABORATÓRIO

- Não se justifica a dosagem de nível sérico desse fármaco e nem há necessidade de monitoração de outros exames laboratoriais.



PRECAUÇÕES

1. Antes de o tratamento farmacológico ser considerado, deve-se realizar anamnese e exame físico cuidadosos para se determinar as possíveis causas da disfunção erétil (físicas, psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular de seus pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado com a atividade sexual.
3. Utilizar com cautela em pacientes com deformidade anatômica peniana (p. ex., angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes que apresentem condições que predisponham ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).
4. Não se conhece a eficácia da apomorfina em pacientes que apresentam lesão de medula espinal, esclerose múltipla nem em pacientes submetidos a prostatectomia ou cirurgia pélvica.
5. Recomenda-se evitar o consumo excessivo de álcool antes de tomar a apomorfina, devido ao aumento do risco de hipotensão e ao prejuízo causado pelo álcool no desempenho sexual.
6. Náuseas e vômitos que venham a ocorrer em consequência do uso da apomorfina podem ser manejados com antieméticos como ondansetron, proclorperazine e domperidona, o que já foi testado e pode ser feito com segurança. A associação com outros antieméticos ainda não foi testada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heaton JP. Apomorphine: an update of clinical trial results. International Journal of Impotence Research 2000; 12 Suppl 4: S67-S73.
2. Von Keitz AT, Stroberg P, Bukofzer S, Mallard N, Hibberd M. A European multicentre study to evaluate the tolerability of apomorphine sublingual administered in a forced dose-escalation regimen in patients with erectile dysfunction. BJU Int 2002 ; 89(4): 409-15.
3. Dula E, Bukofzer S, Perdok R, George M; Apomorphine SL Study Group. Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. Eur Urol 2001; 39(5): 558-3.
4. Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'neil J, Buttler S. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group. Urology 2000; 56(1): 130-5.
5. Laboratório Abbott- Monografia do produto.
6. Dewey RB Jr, Hutton JT, LeWitt PA, Factor SA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of subcutaneously

injected apomorphine for parkinsonian off-state events. Arch Neurol 2001; 58(9): 1385-92.

7. Van Laar T, Neef C, Danhof M, Roon KI, Roos RA. A new sublingual formulation of apomorphine in the treatment of patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 1996; 11(6): 633-8.

8. Ostergaard L, Werdelin L, Odin P, Lindvall O, Dupont E, Christensen PB, Boisen E, Jensen NB, Ingwersen SH, Schmiegelow M. Pen injected apomorphine against off phenomena in late Parkinson's disease: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995; 58(6): 681-7.

9. van Laar T, Jansen EN, Essink AW, Neef C, Oosterloo S, Roos RA. A double-blind study of the efficacy of apomorphine and its assessment in 'off'-periods in Parkinson's disease. Clin Neurol Neurosurg. 1993; 95(3): 231-5.

10. Kaplan & Sadock's. Dopamine receptor agonists and precursors: apomorphine, bromocriptine, levodopa, pergolide, pramipexole, and ropinirole. In: Kaplan & Sadock's Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment. 3. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

11. Muller T, Benz S, Bornke C, Russ H, Przuntek H. Repeated rating improves value of diagnostic dopaminergic challenge tests in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2003; 110(6): 603-9.

12. Bonuccelli U, Piccini P, Del Dotto P, Rossi G, Corsini GU, Muratorio A. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness: a dose assessment study. Mov Disord. 1993; 8(2): 158-64.



ARIPRAZOL

ABILIFY (Lab. Bristol-Myers Squibb do Brasil)

- Caixas com 30 ou 100 comprimidos de 10, 15, 20 ou 30 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O aripiprazol é um antipsicótico do grupo das quinolinonas, tendo sido desenvolvido por pesquisadores japoneses, no início da década de 90. É bem-absorvido por via oral, atingindo os picos máximos de concentração plasmática 3 a 5 horas após a ingestão, com uma biodisponibilidade de 87%. A alimentação não interfere em sua absorção, embora possa retardar em 3 horas a concentração máxima. A concentração plasmática estável é atingida após cerca de 14 dias de administração.

O aripiprazol e seu metabólito ativo, o dehidro-aripiprazol, possuem um tempo de meia-vida longo de 75 e 94 horas, respectivamente, e ambos ligam-se em mais de 99% a proteínas plasmáticas, sobretudo a albumina. A eliminação acontece pre-

dominantemente por meio do metabolismo hepático, envolvendo duas isoenzimas do citocromo P450, a CYP2D6 e a CYP3A4. A farmacocinética da dose única de 15 mg não é alterada pela idade, nem pela disfunção hepática ou renal¹. O aripiprazol não inibe nem induz as enzimas hepáticas.

A dose recomendada é de 15 a 30 mg uma vez ao dia. Um ensaio clínico, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou 307 pacientes com esquizofrenia em surto psicótico, durante 4 semanas, sugere que a dose de 30 mg ao dia além de ser mais efetiva que as doses de 2 e 10 mg ao dia, apresenta um início de ação mais rápido (em 1 semana)². Ainda assim, as doses menores também foram superiores ao placebo. As doses de 15, 20 e 30 mg demonstraram eficácia em outros dois estudos, enquanto as doses menores foram eficazes em um estudo¹. Doses maiores que 30 mg não foram avaliadas. Outro estudo demonstrou que a ocupação dos receptores D2 é dose-dependente e variou de 40 a 95%, com doses de 0,5 a 30 mg ao dia³. Pacientes que estejam em uso de outros antipsicóticos podem fazer a transição para o aripiprazol sem cuidados especiais.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O aripiprazol é o primeiro de uma nova classe de antipsicóticos atípicos devido ao seu mecanismo de ação diferenciado, distinto dos antipsicóticos tradicionais, que atuam por bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2. É um potente agonista parcial dos receptores dopaminérgicos D2⁴ e dos receptores de serotonina 5HT1A⁵. Teria, portanto, uma atividade modulatória do sistema dopaminérgico. Atua também como um antagonista dos receptores serotoninérgicos 5HT2A. Entre os atípicos, o aripiprazol é o que tem menor afinidade pelos receptores adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos⁶.

O aripiprazol apresenta-se como um antagonista dos receptores D2 em áreas de altos níveis de dopamina como a via mesolímbica, causando melhora dos sintomas positivos da esquizofrenia. Por outro lado, sua atividade singular como agonista parcial dos receptores D2 na via mesocortical pode causar aumento da neurotransmissão quando a via estiver hipoativa, agindo sobre os sintomas negativos e cognitivos. Dessa forma, tem sido descrito como um estabilizador do sistema dopamina-serotonina^{4,7}. O singular mecanismo de ação

parece ser responsável pela preservação da função fisiológica dos neurônios dopaminérgicos que regulam os movimentos e a prolactina, tendo baixa incidência de efeitos colaterais mesmo em doses mais altas.

Tem baixa afinidade por receptores α 1-adrenérgicos (hipotensão) e receptores H1 (ganho de peso). Tem baixa propensão a produzir discinesia tardia, hiperprolactinemia e sintomas extrapiramidais.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: acatisia, ansiedade, cefaléia, constipação, hipotensão ortostática, insônia, náusea, sonolência, tonturas, vômitos.

Menos comuns: alteração da marcha, anemia, anorexia, aumento do apetite, aumento do intervalo QT, aumento das transaminases hepáticas (raro), aumento da fosfatase alcalina, aumento dos reflexos, bradicardia, câimbras, convulsões, confusão, conjuntivite, crises oculóginas, depressão, discinesia tardia (raramente), dispnéia, dor de ouvido, dor no peito, edema periférico, equimoses, fadiga, febre, fotossensibilidade, hipersalivação, hipertensão, hipotensão, hipotonia, hostilidade, ideação suicida, incontinência urinária, nervosismo, perda de peso, pele seca, pneumonia, prejuízo da memória, prurido, *rash* cutâneo, reação maniaca, retardo do pensamento, rigidez cervical, rinite, sudorese, sintomas extrapiramidais, tremor, tosse, taquicardia, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia¹;
- transtorno esquizoafetivo⁷.

Evidências incompletas:

- episódios de mania aguda⁸.



INTOXICAÇÃO

Os principais sintomas observados na superdosagem foram sonolência e vômitos. Não houve alteração nos exames laboratoriais ou ECG. Não há informação específica para manejo da intoxicação

por aripiprazol. Sugere-se acompanhamento por meio de ECG, do intervalo QT. Medidas de suporte gerais devem ser adotadas. O uso de carvão ativado até uma hora após a ingestão do aripiprazol pode reduzir a concentração plasmática em 50%. A hemodiálise parece não ser útil já que a droga circula associada a proteínas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gestação

Não há estudos adequados e bem-controlados que garantam a segurança do uso do aripiprazol em mulheres grávidas.

O aripiprazol só deve ser utilizado quando o benefício potencial ultrapassar os riscos para o feto.

Amamentação

Há excreção do aripiprazol no leite durante a lactação em ratos. Não está claro se há excreção no leite humano. Recomenda-se que as mulheres utilizando aripiprazol não amamentem.

Crianças

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes não foi estabelecida.

Idosos

Estudos envolvendo idosos com psicose associada à doença de Alzheimer sugerem um perfil de tolerabilidade diferente nessa população. No entanto, a eficácia e a tolerabilidade ainda não está bem estabelecida.



LABORATÓRIO

Não foram encontradas alterações nos exames de bioquímica, hematologia ou de urina.

Não se observaram alterações significativas no ECG. Houve uma tendência ao encurtamento do intervalo QT nas doses de 10 a 30 mg ao dia.



PRECAUÇÕES

1. O aripiprazol está associado com hipotensão ortostática e, dessa forma, deve ser utilizado com cautela em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular e em pacientes cujas condições predisponham à hipotensão como medicamentos anti-hipertensivos e desidratação.

2. Deve ser utilizado com cuidado em pacientes com história de convulsão, pois pode reduzir o limiar convulsivante.
3. A dismotilidade esofageana pode estar associada ao uso de antipsicóticos. O aripiprazol, assim como outros antipsicóticos, devem ser utilizados cuidadosamente em pacientes com risco de pneumonia aspirativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGavin JK, Goa KL. Aripiprazole: new drug profile. *CNS Drugs* 2002; 16(11):779-786.
2. Daniel DG, Saha AR, Ingenito G. Aripiprazole, a novel antipsychotic: overview of phase II study result. *Int J Neuropsychopharmacol* 2000; 3 (1): S157.
3. Yokoi F, Grunder G, Biziere K, Stephane M, Dogan AS, Dannals RF, Ravert H, Suri A, Bramer S, Wong DF et al. Dopamine D2 and D3 receptor occupancy in normal humans treated with the antipsychotic drug aripiprazole: a study using PET and raclopride. *Neuropsychopharmacol* 2002; 27(2): 248-259.
4. Burris KD, Molski TF, Xu C, Ryan E, Tottori K, Kikuchi T, Yocca FD, Molinoff PB. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high partial agonist at human dopamine D2 receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; 302: 381-389.
5. Jordan S, Koprivica V, Ruoyan Chen, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5HT1A receptor. *European Journal of Pharmacology* 2002; 441: 137-140.
6. Goodnick PJ, Jerry JM. Aripiprazole: profile on efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(12):1773-81.
7. Kane JM, Carson WH, Saha AR, McQuade RD, Ingenito GG, Zimbroff DL, Ali MW. Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(9): 763-770.
8. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G; Aripiprazole Study Group. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160(9):1651-8.



ATOMOXETINA

STRATTERA (Lab. Eli Lilly)

- Embalagens com 30 cápsulas de 10, 18, 25, 40 e 60 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A atomoxetina é rápida e bem-absorvida após a administração oral, e a presença de alimentos não

afeta sua absorção, apresentando uma biodisponibilidade de 68%. O pico plasmático é atingido em 1 a 2 horas. Em concentrações terapêuticas, 98% da droga liga-se às proteínas plasmáticas. Apresenta um volume de distribuição entre 0,8 a 1 kg.

A atomoxetina é metabolizada no fígado pelo sistema microsomal hepático por intermédio do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) em 4-hidroxiatomoxetina (metabólito ativo sem importância clínica), que posteriormente é metabolizada em N-desmetilatomoxetina (inativo). Esses metabólitos são glucoronizados e eliminados na urina (80%) e, em menores proporções, nas fezes (17%). Menos de 3% deles são eliminados, inalterados nas fezes. A meia-vida é de aproximadamente 5 horas. Pacientes metabolizadores lentos apresentam concentrações séricas 10 vezes maiores, picos plasmáticos 5 vezes maiores e um aumento de 4 vezes na meia-vida plasmática do que controles normais. Substâncias que inibem o CYP2D6, como a fluoxetina, paroxetina e quinidina, podem causar elevações similares em pacientes normais. A atomoxetina não interfere no sistema microsomal hepático. Essa característica lhe proporciona um baixo potencial de interações medicamentosas¹⁻³.

Diversos estudos comprovaram a eficácia da atomoxetina no tratamento dos sintomas do déficit de atenção/hiperatividade tanto em crianças e adolescentes como em adultos⁵⁻¹⁰. Em crianças com peso inferior a 70 kg, a dose recomendada é de 1,2 mg/kg/dia que deve ser iniciada com uma dose de 0,5 mg/kg/dia e aumentada em 0,5 a cada 3 dias. Parece não haver benefícios em aumentos superiores a 1,2 mg/dia^{1,3}.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A atomoxetina é um inibidor seletivo da recaptação pré-sináptica de noradrenalina. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que a atomoxetina é um agonista seletivo do transportador pré-sináptico da noradrenalina, com pouca ou nenhuma afinidade por outro tipo de receptor noradrenérgico ou por qualquer outro tipo de neurotransmissor ou receptor. Hipotetiza-se que, por ser um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, a atomoxetina aumentaria os níveis de noradrenalina no córtex frontal, podendo melhorar a função cognitiva no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade^{1,4}.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Em crianças e adolescentes

Mais comuns: dispepsia, náuseas, vômitos, fadiga, diminuição do apetite, tontura, e variações do humor³.

Menos comuns: insônia, sedação, depressão, tremores, acordar precoce, prurido e midríase³.

Em adultos

Mais comuns: constipação, boca seca, náusea, diminuição do apetite, tontura, insônia, diminuição da libido, problemas ejaculatórios, impotência, disúria, retenção urinária, dificuldade miccional e dismenorréia³.

Menos comuns: taquicardia, aumento da frequência cardíaca³.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes:

- déficit de atenção/hiperatividade em crianças, adolescentes e adultos.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Pacientes com sensibilidade ao fármaco ou a quaisquer componentes da cápsula;
- uso concomitante de IMAOs;
- gravidez.

Relativa

- Uso em pacientes com glaucoma de ângulo fechado;
- pacientes com risco de retenção urinária.



INTOXICAÇÃO

Os sintomas causados pela superdosagem de atomoxetina não são conhecidos em humanos.

Manejo

Não existem dados sobre o tratamento de superdosagem com atomoxetina até o momento; contudo, aqueles pacientes que tiverem feito uso de superdoses do fármaco devem ter seus sinais vitais monitorados. A lavagem gástrica e/ou o uso de

carvão ativado podem ser efetuados na tentativa de evitar sua absorção.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A atomoxetina deve ser evitada durante a gravidez. Estudos envolvendo coelhos demonstraram efeitos na organogênese quando utilizadas doses extremamente elevadas (23 vezes superiores às utilizadas em seres humanos (Categoria C do FDA).

Lactação

Não se sabe ainda se a atomoxetina é excretada no leite materno. Em ratos, é excretada no leite em baixas doses. Durante a lactação, seu uso é desaconselhado.

Crianças

Sua administração deve ser evitada em crianças abaixo de 6 anos já que não existem evidências clínicas para seu uso nessa faixa etária. O uso é seguro em pacientes com idade acima de 6 anos.

Idosos

A segurança, a eficácia e a tolerabilidade ainda não foram estabelecidas para essa população.



LABORATÓRIO

Nenhuma técnica laboratorial é empregada para a dosagem do fármaco.



PRECAUÇÕES

1. Utilizar com precaução quando administrado concomitantemente com outros fármacos que inibam os citocromos P450 2D6 como a fluoxetina, a paroxetina e a quinidina.
2. Administrar com cuidado em pacientes que sejam metabolizadores lentos (7% dos caucasóides e 2% dos negros).
3. Em pacientes que estejam utilizando fármacos que possam provocar retenção urinária como antidepressivos tricíclicos ou, em homens com prostatismo, a atomoxetina deve ser administrada com cuidado.
4. Os pacientes que utilizam atomoxetina pela primeira vez deveriam evitar dirigir ou operar máquinas até terem certeza de que a droga não afeta a capacidade de realizar essas operações^{2,10}.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simpson D, Perry CM. Atomoxetine. *Paediatr Drugs* 2003; 5(6):407-15.
2. Belle DJ, Ernest CS, Sauer JM, Smith BP, Thomasson HR, Witcher JW. Effect of potent CYP2D6 inhibition by paroxetine on atomoxetine pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2002;42(11): 1219-27.
3. Monografia do produto. Eli Lilly and Company, Indianápolis, 2003.
4. Stahl SM. Neurotransmission of cognition, part 2. Selective NRIs are smart drugs: exploiting regionally selective actions on both dopamine and norepinephrine to enhance cognition. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(2):110-1.
5. Spencer T, Heiligenstein JH, Biederman J, Faries DE, Kratochvil CJ, Conners CK, Potter WZ. Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychiatry* 2002; 63(12):1140-7.
6. Biederman J, Heiligenstein JH, Faries DE, Galil N, Dittmann R, Emslie GJ, Kratochvil CJ, Laws HF, Schuh KJ; Atomoxetine ADHD Study Group. Efficacy of atomoxetine versus placebo in school-age girls with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2002;110(6):e75.
7. Michelson D, Faries D, Wernicke J, Kelsey D, Kendrick K, Sallee FR, Spencer T; Atomoxetine ADHD Study Group. Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics* 2001;108(5):E83.
8. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, Newcorn J, Sallee FR, Sangal RB, Saylor K, West S, Kelsey D, Wernicke J, Trapp NJ, Harder D. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11):1896-901.
9. Michelson D, Adler L, Spencer T, Reimherr FW, West SA, Allen AJ, Kelsey D, Wernicke J, Dietrich A, Milton D. Atomoxetine in adults with ADHD: two randomized, placebo-controlled studies. *Biol Psychiatry* 2003 15; 53(2):112-20.
10. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Prince J, Hatch M, Jones J, Harding M, Faraone SV, Seidman L. Effectiveness and tolerability of tomoxetine in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5): 693-5.



BIPERIDENO

AKINETON (Lab. Abbott)

- Embalagens com 80 comprimidos de 2 mg;
- embalagens com 30 comprimidos retard de 4 mg;
- embalagens com 5 ampolas de 1 mL com 5 mg/mL.

CLORIDRATO DE BIPERIDENO – genérico (Lab. Abbott)

- Caixas com 80 comprimidos de 2 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O biperideno é um anticolinérgico e antiparkinsoniano potente, largamente utilizado para combater alguns efeitos colaterais dos antipsicóticos. É bem-absorvido no trato gastrointestinal, sendo metabolizado em nível hepático.

Nos quadros de parkinsonismo induzido por antipsicóticos, a dose inicial é de 1/2 comprimido de 2 mg duas vezes por dia, podendo ser aumentada até 3 comprimidos de 2 mg por dia. Após algumas semanas de uso, tenta-se reduzir gradualmente a dose até descontinuar o fármaco, embora muitas vezes isso não possa ser feito. Na apresentação de liberação lenta (Retard), emprega-se de um a dois comprimidos ao dia.

Nas distonias agudas, usa-se 1/2 ampola de 2 mg (IM) ou (EV) inicialmente, podendo-se repetir essa dose de 30 em 30 minutos até o alívio dos sintomas, não devendo ser aplicadas mais do que quatro ampolas em 24 horas. Após o alívio do quadro agudo, pode-se usar um esquema de manutenção via oral por algumas semanas.

Há controvérsias a respeito do uso profilático de antiparkinsonianos desde o início do uso de antipsicóticos. Como há registros de que 30 a 50% dos pacientes que usam antipsicóticos em longo prazo não necessitam de anticolinérgicos, e como essas substâncias não são destituídas de riscos e de efeitos colaterais, a Organização Mundial da Saúde (em 1990) publicou um parecer de que elas são prescritas em demasia, posicionando-se contra o “uso profilático” das mesmas.

Contudo, devido ao fato de que as reações distônicas agudas são extremamente desagradáveis para os pacientes e podem, inclusive, provocar a não-adesão ao tratamento com antipsicóticos, propõe-se o uso profilático de anticolinérgicos em indivíduos com maior risco de desenvolverem sintomas extrapiramidais como, por exemplo, pacientes jovens do sexo masculino usando antipsicóticos de alta potência^{1,2}.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O biperideno possui uma ação anticolinérgica preferencial em receptores muscarínicos tipo 1 (M1), o que lhe confere menos paraefeitos periféricos do que o triexifenidil. Devido ao bloqueio coli-

nérgico em gânglios basais, corrige o excesso relativo de acetilcolina no sistema nigro-estriatal causado pelo bloqueio dopaminérgico dos antipsicóticos³.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação, visão borrada.

Menos comuns: agitação, alucinações, cefaléia, confusão, déficit cognitivo, déficit de memória, *delirium*, disfunção sexual, dor epigástrica, hipotensão postural, náuseas, precipitação de glaucoma, retenção urinária, sedação, taquicardia, tonturas⁴.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- reações distônicas agudas;
- parkinsonismo;
- sintomas extrapiramidais provocados por antipsicóticos⁵.

Evidências incompletas:

- espasticidade pós-concussão cerebral e espinal;
- traumatismo crânio-encefálico;
- neuralgia do trigêmeo;
- intoxicação por nicotina em fumantes;
- espasmo brônquico.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Obstrução intestinal (história de);
- glaucoma de ângulo fechado;
- hipersensibilidade ao fármaco.

Relativas

- Doenças prostáticas que apresentem prostatismo;
- insuficiência renal;
- insuficiência cardíaca;
- insuficiência hepática;
- *delirium*;
- estenose mecânica do piloro;
- megacólon;
- arritmias cardíacas⁶;
- discinesia tardia (agrava);
- *miastenia gravis*.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação provocada ou acidental poderá levar a um quadro clínico parecido com uma superdose atropínica acompanhada de midríase, taquicardia sinusal, retenção urinária, boca seca e febre, podendo evoluir para coma, colapso cardiorrespiratório e óbito.

Manejo

Medidas que poderão ser tomadas: lavagem gástrica para diminuir a absorção (se o paciente não estiver comatoso); benzodiazepínicos em pequenas doses ou um barbitúrico de ação rápida podem ser usados em casos de excitação do SNC. Não devem ser administrados fenotiazínicos por sua ação antimuscarínica; podem-se empregar respiração artificial ou agentes vasopressores quando necessário; observação da temperatura corporal, reposição hídrica e manutenção do equilíbrio ácido-básico quando necessário; devem ser feitas sondagens urinárias de alívio; pode-se, ainda, usar fisostigmina (1 a 2 mg EV lentamente) para reverter problemas cardiovasculares e efeitos sobre o SNC, e pilocarpina 0,5% para reverter a midríase.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não há estudos que afastem a possibilidade desse fármaco ser teratogênico; portanto, deve ser evitado durante o primeiro trimestre de gravidez. Passado este período, deve ser administrado somente mediante avaliação de risco/benefício (Categoria C do FDA).

Lactação

Não se sabe se o biperideno é excretado através do leite materno.

Crianças

São muito sensíveis a medicamentos anticolinérgicos, portanto, o uso desse fármaco é contra-indicado.

Idosos

Recomendam-se doses menores em idosos, sobretudo quando debilitados. Cuidado especial deve-se ter com associações de anticolinérgicos como, por exemplo, antipsicóticos de baixa potência e antidepressivos tricíclicos, pelo risco de intoxicação atropínica.

O uso contínuo pode predispor ao glaucoma e agravar os problemas de memória. A retirada do biperideno está associada à melhora cognitiva nessa população⁷.



PRECAUÇÕES

1. Pela possibilidade de efeitos colaterais – intoxicação atropínica – deve-se, sempre que possível, utilizar antipsicóticos sem adicionar o anticolinérgico.
2. Não usar o biperideno como forma de prevenção para os efeitos parkinsonianos decorrentes do uso de antipsicóticos (excetuando-se os casos já citados com maior risco para desenvolver sintomas extrapiramidais: crianças e jovens usando antipsicóticos de alta potência).
3. Particularmente em pacientes idosos e em debilitados, há um risco maior de intoxicação atropínica e de efeitos colaterais mais perigosos (hipotensão, retenção urinária, precipitação de glaucoma).
4. A retirada do fármaco deve ocorrer sempre de forma gradual.
5. Evitar ingerir álcool durante o tratamento com biperideno (maior sedação).
6. Cuidar ao operar máquinas perigosas e ao conduzir veículos (sedação).
7. Usar balas e chicletes dietéticos (para estimular a salivagem e evitar a ocorrência de cáries dentárias, doença periodontal e candidíase oral).
8. É recomendável a verificação periódica da pressão intra-ocular (possibilidade de glaucoma), especialmente em idosos.
9. Evitar o uso de antidiarréicos até 2 horas após a ingestão do biperideno.
10. Existe sempre o risco de abuso com esses fármacos, pois causam euforia e alucinações quando ingeridas em altas doses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs, 6ª edição revisada, Hogrefe & Huber Publishers, Toronto, Canada, 1996.
2. Buckley PF, Meltzer HY. Treatment of schizophrenia. In: Schatzberg, A.F. & Nemeroff, C.B. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1995.
3. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw Hill, 1996; 18: 399-430.

4. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Textbook of Psychiatry. 2ª ed., American Psychiatric Press, Washington DC, 1994.

5. Soares KV, McGrath JJ. Anticholinergic medication for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000204.

6. Okada T, Toichi M, Sakihama M. Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, Parkinson, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2003; 23(5):441-7.

7. Drimer T, Shahal B, Barak Y. Effects of discontinuation of long-term anticholinergic treatment in elderly schizophrenia patients. Int Clin Psychopharmacol 2004; 19(1):27-29.



BROMAZEPAM

BROMAZEPAM (Lab. Abbott e Germed)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

BROMAZEPAM (Lab. Apotex)

- Caixas com 20 comprimidos de 6 mg.

BROMAZEPAM (Lab. EMS)

- Caixas com 20 comprimidos de 6 mg.

BROMAZEPAM (Lab. Arrow, Biosintética, Eurofarma e Medley)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 3 e 6 mg.

BROMAZEPAM (Lab. União Química)

- Caixas com 20, 30 e 200 comprimidos de 3 e 6 mg.

BROMOPIRIN (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 cápsulas de 25 mg de sulpirida e 1 mg de bromazepam.

BROMOXON (Lab. Sanval)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

BROZEPAX (Lab. Biosintética)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 3 e 6 mg.

DEPTRAN (Lab. Enila)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

LEXOTAN (Lab. Roche)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 3 e 6 mg.

LEFAST (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg;
- frascos com 20 mL – 6 mg/mL.

LEXOTAN CR (Lab. Roche)

- Caixas com 30 cápsulas de 3 e 6 mg, de liberação lenta.

LEZEPAN (Lab. Neoquímica)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

NEURILAN (Lab. Gross)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 3 e 6 mg.

NOVAZEPAM (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

RELAXIL (Lab. Arrow)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

SOMALIUM (Lab. Aché)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

SULPAN (Lab. Sanofi-Synthelabo)

- Caixas com 20 cápsulas de 1 mg de bromazepam e 25 mg de sulpirida.

UNIBROMAZEPAM (Lab. União Química)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

UNIBROMAZEPAX (Lab. União Química)

- Caixas com 20 comprimidos de 3 e 6 mg.

**FARMACOCINÉTICA
E MODO DE USAR**

O bromazepam é um benzodiazepínico com uma meia-vida intermediária entre 8 a 19 horas. Tem boa absorção por via oral. O pico plasmático ocorre de 1 a 2 horas após a ingestão. Seus efeitos, entretanto, começam a ser percebidos por volta de 20 minutos após esta. A biodisponibilidade é de 84%. É metabolizado no fígado, onde é transformado em metabólitos ativos – 3 hidroxibromazepam e 2-amino-5-bromo-3 hidroxibenzoilpiridina –, que são excretados, principalmente, sob a forma conjugada, pela urina (70% em 120 horas). Em média, 70% do bromazepam liga-se a proteínas plasmáticas¹.

A farmacocinética e a farmacodinâmica do bromazepam não são afetadas pelo itraconazol, sugerindo que o CYP3A4 não se envolve no seu metabolismo em grau significativo. É provável, portanto, que possa ser utilizado nas doses usuais em pacientes que estejam ao mesmo tempo utilizando inibidores do CYP3A4. Da mesma forma, o fluconazol não causou alterações significativas na farmacocinética e na farmacodinâmica do bromazepam, oral ou retal.

Ao que parece, a formulação de liberação lenta equivale, terapeuticamente, à formulação convencional, tanto na quantidade como na velocidade da absorção após a administração de uma dose única em voluntários sadios.

Como ansiolítico benzodiazepínico, o bromazepam deve ser administrado geralmente em conjunto com outras medidas (psicoterapia, antide-

pressivos, etc.), embora estas levem mais tempo para produzir seus efeitos. São indicações para o uso de BDZs: reações agudas ao estresse, ansiedade episódica, flutuações do transtorno de ansiedade generalizada e transtorno de pânico grave (tratamento inicial do). São utilizados ainda na epilepsia (diazepam, clonazepam, clobazam), na anestesia (midazolam), em alguns transtornos motores e, muito ocasionalmente, em psicoses agudas. As maiores vantagens para o uso dos BDZs são a eficácia, o rápido início de ação e a baixa toxicidade. Os efeitos adversos incluem sedação excessiva, comprometimento psicomotor, sobretudo em idosos, e, ocasionalmente, excitação paradoxal. Com o uso em longo prazo, podem ocorrer tolerância, dependência e reações à retirada. Esses efeitos indesejáveis podem ser prevenidos utilizando-se as doses menores necessárias, pelo menor tempo (idealmente 4 semanas) e por uma seleção cuidadosa dos pacientes. A prescrição em longo prazo, entretanto, é necessária como no transtorno de ansiedade generalizada, no qual, com o tempo, pode vir a desenvolver tolerância, razão pela qual recomenda-se a associação com antidepressivos como a venlafaxina, a paroxetina ou mesmo a imipramina^{2,3}.

A eficácia do bromazepam foi comprovada em vários transtornos e condições: na fobia social, foi considerada semelhante à dos inibidores da recaptação da serotonina, com o inconveniente da dependência e da sedação^{4,5}; no controle de ataques de pânico⁶; no tratamento da ansiedade aguda, no qual se revelou particularmente eficaz em reduzir as manifestações autonômicas da ansiedade^{7,8}. Foi comprovada ainda a eficácia no tratamento da ansiedade generalizada em doses de 6 até 18 mg/dia^{9,10}; na sedação pré-operatória em doses de 3 mg, na qual se revelou superior ao clorazepato, em doses de 3 a 6 mg.¹¹

O bromazepam é administrado nas doses de 1,5 até 18 mg por dia, com doses médias de 1,5 a 3 mg até 3 vezes ao dia. As cápsulas de liberação lenta podem ser administradas em uma única vez ao dia. A retirada deve ser gradual para evitar a síndrome de abstinência, que costuma ocorrer quando o uso foi prolongado e em altas doses.

**FARMACODINÂMICA
E MECANISMOS DE AÇÃO**

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O bromazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotrans-

missor, modulando a atividade dos receptores GABA A por intermédio de sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores, a frequência da abertura dos canais de cloro (cuja entrada para o neurônio é regulada por esse neurotransmissor), provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é o aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A; atualmente, considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente¹².



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção e de concentração, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ansiedade aguda^{7,8};
- transtorno de ansiedade generalizada^{8,10};
- no controle de ataques de pânico⁶;
- na fobia social^{4,5};
- insônia;
- como medicação pré-anestésica¹¹.

Evidências incompletas:

- transtorno de estresse pós-traumático;

- doenças neuromusculares com espasticidade muscular (tétano);
- na ansiedade presente e/ou desencadeada por doenças físicas (p. ex., angina do peito).



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Glaucoma;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- *miastenia gravis*;
- hipersensibilidade a benzodiazepínicos;
- primeiro trimestre da gravidez e lactentes.



INTOXICAÇÃO

Intoxicação aguda

A intoxicação aguda com o bromazepam é rara se a frequência do uso for levada em conta. Os benzodiazepínicos têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão isolada desses fármacos são raros, sendo que, na maioria dos casos letais, houve uso associado de outras drogas, como álcool, antidepressivo tricíclicos e barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, ataxia, nistagmo, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir para o sono profundo até o coma.

Um estudo recente observou 57 pacientes que haviam ingerido de forma aguda entre 88 a 127 mg de bromazepam, além de outras substâncias associadas. Os níveis séricos se situaram entre 1,871 a 2,428 µg/mL e a meia vida de eliminação observada foi de 25 a 33 horas. Nenhum sinal tóxico foi observado nos pacientes cujos níveis séricos estavam abaixo de 2.300 µg/mL¹³.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas) devem ser tomadas.
- Realizar lavagem gástrica após a administração EV de diazepam, clonazepam ou lorazepam.

O flumazenil (Lanexat) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados

cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após a administração de repetidas doses de flumazenil, deve-se pensar em etiologia não-benzodiazepínica da intoxicação; nesses casos, pode-se realizar *screening* urinário para detecção de substâncias.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso de benzodiazepínicos na gravidez ficou inicialmente relacionado com a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis¹⁴.

O risco absoluto de malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1%, de acordo com recente estudo de meta-análise¹⁵. Não ficou comprovado o efeito teratogênico do bromazepam em fetos de mães expostas ao fármaco no primeiro trimestre de gestação. Deve ser levada em conta a relação entre o risco e o benefício do uso de benzodiazepínicos na gravidez, sobretudo no primeiro e no terceiro trimestre.

A concentração desses fármacos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que um adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, em especial se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária.

A ingestão, pela mãe, de BZDs no segundo e no terceiro trimestre de gestação pode ocasionar sintomas neonatais de abstinência (irritabilidade, tremores, diarreia e vômitos), assim como a chamada *Floppy Infant Syndrome*, caracterizada por hipotonia, letargia e dificuldade de sucção¹⁶.

Lactação

Os BZDs são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Se houver necessidade do uso prolongado do bromazepam em altas doses, sugerir a descontinuação do aleitamento materno.

Crianças

Em geral, as crianças são como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais dos BZDs devido à

metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas.

Alguns recém-nascidos mostram letargia e alterações eletrencefalográficas quando as mães estão usando altas doses desses fármacos por ocasião do parto e ao final da gravidez. A eficácia e a segurança desse fármaco não foi testada em menores de 18 anos.

Idosos

A metabolização dos benzodiazepínicos é duas a cinco vezes mais lenta em idosos e, por isso, em geral, os efeitos adversos são mais graves (ataxia, tonturas e sedação intensa). Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis em idosos é o seu uso excessivo, mesmo em pequenas doses.

Quando há comprometimento cerebral, pode facilmente ocorrer uma excitação paradoxal com a administração de alguns benzodiazepínicos. Tem-se recomendado, em idosos, o uso preferencial de benzodiazepínicos 3-hidroxi (de metabolização mais rápida, como o oxazepam e o lorazepam), mas a vantagem dessa recomendação não foi comprovada¹.



LABORATÓRIO

Os BZDs interferem na captação do Iodo 123 e do Iodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pelo menos até 6 horas após a ingestão do bromazepam, pois seus reflexos ficam diminuídos.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade possuem tendência a abusar de benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas devido ao risco potencial de abuso e dependência.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar síndrome de abstinência, rebote e recaída.

6. Evitar o uso em pacientes com disfunções re-
nais e hepáticas graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9. ed. New York: Mc Graw Hill, 1996.
- Hollister LE. Principles of therapeutic applications of benzodiazepines. J of Psychoact Drugs 1983;15: 41-44.
- Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs 1994; 48(1):25-40.
- Versiani M.A review of 19 double-blind placebo-controlled studies in social anxiety disorder (social phobia). World J Biol Psychiatry 2000; 1(1):27-33.
- Blanco C, Antia SX, Liebowitz MR. Pharmacotherapy of social anxiety disorder. Biol Psychiatry 2002; 51(1):109-20.
- Beaudry P, Fontaine R, Chouinard G. Bromazepam, another high-potency benzodiazepine, for panic attacks. Am J Psychiatry 1984; 141(3):464-5.
- Sonne LM, Holm P. A comparison between bromazepam (Ro 5-3350, Lexotan) and diazepam (Valium) in anxiety neurosis. A controlled, double-blind clinical trial. Int Pharmacopsychiatry 1975; 10(2):125-8.
- Cordingley GJ, Dean BC, Hallett C.A multi-centre, double-blind parallel trial of bromazepam ('Lexotan') and lorazepam to compare the acute benefit-risk ratio in the treatment of patients with anxiety. Curr Med Res Opin. 1985; 9(7):505-10.
- Fontaine R, Annable L, Chouinard G, Ogilvie RI. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. J Clin Psychopharmacol 1983; 3(2):80-7.
- Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, Annable L, Chouinard G. Bromazepam and lorazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study with measurement of drug plasma concentrations. Acta Psychiatr Scand 1986; 74(5):451-8.
- Erb T, Sluga M, Hampl KF, Ummenhofer W, Schneider MC. Preoperative anxiolysis with minimal sedation in elderly patients: bromazepam or clorazepate-dipotassium? Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42(1):97-101.
- Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: Essential psychopharmacology. 1. ed. Cambridge University Press, 1997.
- Koyama K, Shimazu Y, Kikuno T, Kaziwara H, Sekiguti H. Pharmacokinetics of bromazepam in 57 patients with acute drug intoxication. Chudoku Kenkyu 2003; 16(1):51-6.
- McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 1994; 8(6): 461-75.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996;153(5): 592-606.
- Gillberg C. "Floppy infant syndrome" and maternal diazepam. Lancet 1977; 2: 244.



BROMOCRIPTINA

BROMOCRIPTINA (Lab. Apotex)

- Caixas com 14 comprimidos de 2,5 mg.

PARLODEL (Lab. Novartis)

- Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 2,5 mg;
- caixas com 14 ou 28 cápsulas SRO de 2,5 e 5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A bromocriptina é bem-absorvida por via oral, sua meia-vida de absorção é de 0,2 a 0,5 hora, e os picos plasmáticos são atingidos em 1 a 3 horas. A ligação às proteínas plasmáticas é de 96%. A eliminação da bromocriptina é bifásica, com meia-vida terminal de cerca de 15 horas. A excreção é principalmente hepática, sendo apenas 6% excretados pelo rim¹.

A bromocriptina deve ser iniciada com baixas doses, elevando-se vagarosamente e dividindo-se a dose diária em várias tomadas. Deve ser administrada de preferência às refeições para aliviar os efeitos colaterais, aumentando a tolerabilidade.

Um esquema preconizado para o tratamento do *craving* (fissura) de cocaína e álcool é iniciar com 2,5 mg ao dia, aumentando 2,5 mg a cada dois dias até a dose total de 7,5 mg, dividida em três tomadas diárias². No entanto, uma revisão sistemática realizada em 2003, incluindo um total de 1.224 pacientes, demonstrou que não há evidências de eficácia da bromocriptina no tratamento da dependência de cocaína, já que não houve efeito significativo nos diversos parâmetros analisados³.

Para o tratamento da doença de Parkinson, preconiza-se iniciar com 1,25 ou 2,5 mg ao dia, aumentando-se 2,5 mg em dias alternados até uma dose diária total em torno de 10 a 40 mg ao dia, dividida em várias tomadas⁴.

Para o tratamento da síndrome neuroléptica maligna, pode ser usada inicialmente uma dose de 5 mg VO, seguida de 2,5 mg a cada 8 horas, até a resolução dos sintomas. A bromocriptina não é utilizada como primeira escolha nos casos de maior gravidade.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A bromocriptina é um agonista dopaminérgico, especificamente em nível de D2. Age, portanto, aumentando a transmissão dopaminérgica, por exemplo, no nível do estriado, razão pela qual alivia os sintomas da doença de Parkinson. Interage também com receptores serotoninérgicos⁵, com propriedades agonistas em receptores 5HT1A, 5HT2A e 5HT2C.

A bromocriptina causa também inibição na produção da prolactina, no nível do trato túbero-infundibular, tendo ação nos prolactinomas e na suspensão da amamentação.

Quanto ao tratamento do *craving* para a cocaína, o seu papel ainda não está bem-estabelecido. Considerando o aumento da transmissão dopaminérgica com o uso agudo de cocaína e a depleção desse neurotransmissor causada pelo uso crônico, teoricamente os agonistas dopaminérgicos poderiam auxiliar no tratamento da dependência de cocaína. Na prática, os estudos demonstram alta taxa de desistência (possivelmente pelos efeitos colaterais) e ausência de efeito sobre o tempo de abstinência³.

Estudos genéticos mostram que existe uma associação entre a presença do alelo menor (A1) do receptor D2 e o alcoolismo. Pacientes portadores desse genótipo parecem ter melhor resposta à bromocriptina do que os demais alcoolistas. Na prática clínica, seriam pacientes com início precoce da doença e com história familiar positiva para alcoolismo⁶. No entanto, estudos em dependência de álcool não tiveram resultados que justifiquem seu uso na prática clínica.

Na síndrome neuroléptica maligna, parece agir em nível central, diminuindo a intensidade de alguns sintomas (p. ex., a rigidez muscular pode ceder em algumas horas); porém, a remissão completa do quadro leva alguns dias.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, fadiga, hipotensão postural, náuseas, tonturas e vômitos.

Menos comuns: anorexia, ansiedade, boca seca, constipação intestinal, convulsões, depressão, diarreia, dor epigástrica, fibrose das válvulas cardíacas⁸ (1 relato de caso), pesadelos, psicose, sonolência diurna incontrolável⁷, tonturas.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- doença de Parkinson (em monoterapia ou combinação com levodopa no estágio inicial e associada com levodopa nos estágios mais tardios)^{9,10};
- prolactinoma;
- síndrome neuroléptica maligna.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Reação alérgica ao fármaco;
- coronariopatia grave;
- doença vascular periférica grave;
- gravidez.



INTOXICAÇÃO

Podem ocorrer: fraqueza, hipotensão, náuseas, vômitos, diarreia, confusão mental, agitação, alucinação, tonturas e perda da consciência. O manejo deve ser feito por indução de vômitos, lavagem gástrica ou uso de carvão ativado. A hipotensão e o balanço hídrico devem ser controlados.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Nos estudos que envolvem seres humanos, a bromocriptina é teratogênica e, portanto, deve ser evitada na gravidez. Esse medicamento é considerado como categoria C do FDA.

Lactação

A bromocriptina bloqueia a produção de prolactina; assim, seu uso inibe a produção de leite e, conseqüentemente, a lactação.

Crianças

A segurança e a eficácia desse medicamento não estão estabelecidas para menores de 15 anos.

Idosos

Os idosos podem ser mais suscetíveis a desenvolver quadros de *delirium*, entre outros efeitos colaterais, como náuseas e vômitos. Nesses casos, deve-se iniciar com 1,25 mg ao dia, e os ajustes de dose devem ser ainda mais graduais.



LABORATÓRIO

Poderá haver elevação dos níveis sanguíneos de fosfatase alcalina.



PRECAUÇÕES

1. A bromocriptina pode provocar um quadro psicótico, que pode durar de 2 a 6 semanas após a sua suspensão.
2. Por provocar hipotensão postural, deve-se ter cuidado com a mudança de decúbito para prevenir quedas e fraturas (principalmente em idosos).
3. Pode provocar náuseas, vômitos, dor epigástrica e, conseqüentemente, piorar um quadro de úlcera péptica, inclusive levando a sangramento digestivo alto.
4. Pode causar vasoespasmo e predispor ao aparecimento de angina e IAM em pacientes com doença coronariana prévia.
5. Não há orientações específicas quanto ao uso desse medicamento em pacientes com insuficiência hepática. Recomenda-se diminuir a dose e aumentar o intervalo entre as mesmas.
6. Deve-se ter cuidado ao utilizar a bromocriptina em casos de insuficiência renal grave.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cooper RJ, Bloom EF, Roth HR. The biochemical basis of neuropharmacology. New York: Oxford University Press;1996.
2. Cornish WJ. Treatment of substance-related disorders. In: Schatzberg, FA, Nemeroff BC. The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995.
3. Soares BGO, Lima MS, Reisser AAP, Farrell M. Dopamine agonists for cocaine dependence (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
4. Miller SN, Gold SM. Pharmacological therapies for drug & alcohol addictions. New York: Marcel Dekker Inc; 1995.
5. Newman- Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, Verrielle L, Carpentier N, Millan MJ. Differential actions of antiparkinsonism agents at multiple classes of monoaminergic receptor. Agonism and antagonism properties at serotonin 5HT1 and 5HT2 receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(2):815-822.
6. Lawford RB, Young MR, Rowell A.J. et al. Bromocriptine in the treatment of alcoholics with D₂ dopamine receptor A1 allele. *Nature Medicine* 1995; 1(4):337-341.
7. Schlesinger I., Ravin PD. Dopamine agonists induce episodes of irresistible daytime sleepiness. *Eur Neurol* 2003; 49(1):30-33.

8. Serratrice J., Disdier P., Habib G, Viallet F, Weiller PJ. Fibrotic Valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev* 2002; 10(6): 334-336.

9. Im JH, Ha JH, Cho IS, Lee MC. Ropinirole as an adjunct to levodopa in the treatment of parkinson's disease: a 16-week bromocriptine controlled study. *J Neurol* 2003; 250(1): 97.

10. Lebrun-Frenay C, Borg M. Choosing the right dopamine agonist for patients with parkinson's disease. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(4): 209-214.



BUPRENORFINA

TEMGESIC® (Lab. Schering-Plough)

- Caixas com 48 comprimidos sublinguais de 0,2 mg;
- caixas com 100 ampolas de 1 mL com 0,3 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A buprenorfina é um analgésico potente utilizado no tratamento da dependência de opióides¹⁻⁴. Possui boa absorção VO, IM e EV, alcançando o pico plasmático em torno de 1 hora por via IM e mais rapidamente por via EV. Apresenta elevada taxa de ligação protéica, ligando-se preferencialmente às globulinas (α e β), com fraca afinidade pela albumina. A duração do efeito analgésico tem cerca de 6 horas.

A metabolização é hepática, e a meia-vida é de 1 a 7 horas. A excreção é preferencialmente biliar, sendo 68% da dose excretados inalterados nas fezes e 27% eliminados sob a forma de metabólitos na urina.

No tratamento da dependência de opióides, inicia-se o uso da buprenorfina após o período de desintoxicação (com metadona ou clonidina), período que varia de acordo com o opióide em questão (i. e., se heroína ou dolantina). A dose preconizada para esse fim é de 4 a 8 mg ao dia, que devido à sua longa meia-vida deve ser administrada de 48 em 48h, preferencialmente de forma supervisionada. Essa dose é suficiente para bloquear a ação de abuso dos opióides e parece ser também capaz de bloquear os efeitos da cocaína. Por esse motivo, tem sido indicada inclusive no tratamento da dependência de opióides associada ao abuso de cocaína².

A buprenorfina também é um potente analgésico com eficácia superior à morfina e com tempo de ação mais longo. É utilizada em adultos para o

tratamento da dor em doses de 0,2 a 0,4 mg VO a cada 6 ou 8 horas.

No uso IM ou EV, recomenda-se a dose inicial de 0,3 mg a cada 6 horas, com a possibilidade de uma dose adicional de 0,3 mg 30 a 60 minutos após a dose inicial. A dose pode ser aumentada para 0,6 mg, ou o intervalo entre as doses diminuído para 4 horas, de acordo com a intensidade da dor.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A buprenorfina é um opióide com ação agonista em receptores κ e agonista parcial em receptores μ . O efeito como antagonista deve-se ao fato de deslocar outros agonistas dos receptores μ , agindo por bloqueio competitivo. Possui, portanto, efeitos *naltrexone-like* (antagonismo) e *metadone-like* (agonismo).

Esse medicamento é utilizado amplamente como analgésico potente, parecendo ter um menor potencial para abuso e dependência quando comparado aos agonistas totais como a morfina.

O mecanismo de ação da buprenorfina no tratamento da dependência de opióides parece ser devido à tolerância e à substituição (efeito como agonista) e também via bloqueio de receptores (efeito como antagonista). A junção desses dois aspectos é que parece ser responsável por sua eficácia no manejo farmacológico da dependência de opióides.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, depressão respiratória, hipotensão, náusea, sedação, sudorese, sonolência, tontura, vertigem e vômitos.

Menos comum: alucinações, bradicardia, cansaço, confusão mental, conjuntivite, dor e rubor no local da injeção, depressão, dermatite alérgica, disartria, disforia, edema, irritabilidade, hipertensão arterial, parestesia, retenção urinária, taquicardia, tremores, visão turva e zumbido.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes:

- tratamento da dor (refratária aos analgésicos não-opioides);

- tratamento da dependência de opióides (após a desintoxicação)¹⁻⁴;
- como adjuvante em procedimentos anestésicos;
- como antagonista do efeito de outros opióides (em casos de intoxicação)⁴⁻⁸.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao fármaco;
- depressão respiratória.



INTOXICAÇÃO

O quadro de intoxicação caracteriza-se por miose, depressão respiratória, boca seca, hipotensão arterial e coma. O tratamento deve ser feito com antagonistas opióides, como a naloxona.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A buprenorfina pode elevar a mortalidade fetal e neo-natal. Deve ser evitada na analgesia do parto devido ao risco de depressão fetal (Categoria C do FDA).

Lactação

É excretado no leite materno, pode inibir a lactação e causar dependência no feto, devendo, portanto, ser evitada durante o aleitamento materno.

Crianças

As crianças são mais sensíveis à depressão respiratória do que os adultos. Podem apresentar excitação paradoxal.

Idosos

Os idosos, principalmente se debilitados, são mais sensíveis à depressão respiratória; nesses casos, é conveniente iniciar com doses menores para observar o efeito.



LABORATÓRIO

Pode ocorrer o aumento de amilase e de lipase sérica.



PRECAUÇÕES

1. A buprenorfina pode causar dependência química, embora em menor grau do que os agonistas opióides totais; porém, mesmo assim deve-se ter cuidado especial com pacientes com dor crônica, que precisam fazer uso prolongado desse medicamento.
2. Deve ser usada com cuidado em pacientes que estejam utilizando outras substâncias depressoras do SNC devido ao risco de depressão respiratória.
3. Utilizar com restrições em pacientes portadores de DPBOC devido ao risco de depressão respiratória.
4. Em pacientes com uso prolongado, fazer uma retirada lenta e gradual da buprenorfina devido ao risco de síndrome de abstinência.
5. Por ser um medicamento depressor do SNC, pode prejudicar as *performances* motora e psíquica, acarretando prejuízo em tarefas como conduzir veículos e operar máquinas.
6. Em pacientes dependentes de opióides, a buprenorfina pode precipitar, por seu antagonismo, síndrome de abstinência.
7. Quando utilizada por via EV, deve ser administrada lentamente por no mínimo 2 minutos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davids E, Gastpar M. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2003; 72:13-21.
2. Schottenfeld SR, Pake RJ, Oliveto A e cols. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 713-720.
3. Wise AR. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addictions. *J of Abnormal Psychology* 1988;97:118-132.
4. Carrieri MP, Rey D, Loundou A, Lepeu G, Sobel A, Obadia Y; The MANIF-2000 Study Group. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. *Eur Neuropsychopharmacology* 2004; 14:209-16.
5. Johnson, RE et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J of Med* 2000; 343:1290-1297.
6. Krantz, MJ, Mehler, PS. Treating Opioid Dependence: Growing Implications for Primary Care. *Arch Intern Med* 2004; 164:277-288.
7. Stimmel, B, Reese, TV, Johnson, RE, Strain, EC, Bigelow, GE, O'Connor, PG. Treating Opioid Dependence. *N Engl J Med*, 2001; 344:530-531.
8. O'Connor, PG. Treating Opioid Dependence – New Data and New Opportunities. *N Engl J Med* 2000; 343:1332-1334.



BUPROPIONA

CLORIDRATO DE BUPROPIONA (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 30 e 60 comprimidos revestidos de 150 mg.

WELLBUTRIN SR (Lab. Glaxo SmithKline)

- Caixas com 30 comprimidos de 150 mg.

ZETRON (Lab. Libbs)

- Caixas com 30 comprimidos de 150 mg.

ZYBAN (Lab. Glaxo)

- Caixas com 30 e 60 comprimidos de 150 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A bupropiona é uma fenilaminocetona monoclíclica, com estrutura semelhante à da anfetamina. É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal, e o pico plasmático é atingido em aproximadamente 3 horas. A absorção não sofre influência da ingestão de alimentos. Liga-se a proteínas plasmáticas em aproximadamente 85%. Seu volume de distribuição fica ao redor de 2.000 L, e a meia-vida é de 21 horas em média, podendo variar de 8 a 39 horas. Seis horas depois da administração, as concentrações plasmáticas são de apenas 30% da concentração no pico. Sua metabolização é predominantemente hepática, pelo CYP2B6, inibindo fracamente a CYP2D6. A bupropiona tem metabólitos que parecem ser ativos (com efeitos do tipo anfetamina) e responsáveis pelo efeito clínico; porém, a contribuição de cada um na resposta clínica ainda não é conhecida. Como os metabólitos têm meia-vida maior que a própria bupropiona, após múltiplas doses, a concentração plasmática é maior. Seu perfil de interações com outras substâncias é relativamente favorável. Deve-se, entretanto, ter precauções quando a bupropiona é utilizada em associação com fluoxetina, lítio ou IMAOs^{1,2}.

A bupropiona atinge o estado de equilíbrio em 5 dias, e seus metabólitos em 10 dias (em média ao redor de 8 dias). Tem ampla distribuição nos tecidos. Oitenta e sete por cento do fármaco e seus metabólitos são eliminados pela urina, e 10%, pelas fezes.

A eficácia da bupropiona, no tratamento da depressão, mesmo grave, está bem estabelecida. No tratamento desses quadros em pacientes adultos, deve-se iniciar com uma dose de 150 mg por dia,

pela manhã. Após 6 a 7 dias com essa dose, pode-se aumentar para 300 mg diários (2 comprimidos de 150 mg em 2 tomadas para reduzir o risco de convulsões) se houver uma boa tolerância ao medicamento. Se após 4 a 6 semanas não houver resposta ou se ela não for significativa, a dose pode ser aumentada no máximo até 450 mg por dia. Ultrapassada essa dose, o risco de ocorrerem convulsões é muito elevado. A prescrição deve ser feita em receituário carbonado comum (categoria C1 da Portaria 344/98).

Além de eficaz no tratamento da depressão, a bupropiona se revelou mais eficaz que placebo para auxiliar na cessação do tabagismo (iniciar ainda enquanto o paciente está fumando e reavaliar depois de 7 a 12 semanas) e no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), sendo considerado uma opção de segunda linha depois do metilfenidato. Em crianças com TDAH, é utilizada em doses de 3 a 6 mg/kg em duas tomadas diárias.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A bupropiona é um inibidor da recaptação da noradrenalina e da dopamina, com praticamente nenhuma ação sobre a recaptação da serotonina, tendo efeitos sobre os sistemas de busca de novidade, gratificação ou prazer, em contraste com os ISRSs, que possuem efeitos mais notáveis sobre os comportamentos de inibição mediados pela rafe^{2,3}.

Estudos pré-clínicos e observações empíricas sugerem que sintomas como retardo psicomotor, anedonia, hipersonia, pensamento lento, desatenção, pseudodemência e "fissura" sejam devidos à deficiência de dopamina. Tais sintomas parecem responder ao uso de bupropiona.

Não possui efeitos sobre os receptores serotoninérgicos, muscarínicos, histamínicos e α -adrenérgicos. Em contraste com outros antidepressivos, o uso da bupropiona parece não estar associado com disfunções sexuais: disfunção erétil, anorgasmia ou problemas ejaculatórios. Também não produz sedação. Concentra-se na saliva, produzindo um pouco de secura na boca. Raramente produz "fissura" por doces, como os tricíclicos, e ganho de peso. Parece causar mais comumente uma leve diminuição do apetite do que o aumento³.

Não produz efeitos sobre o sistema cardiocirculatório: não afeta a condução cardíaca, não produz hipotensão ortostática, e é relativamente se-

gura em pacientes com doença cardíaca preexistente. Como não se tem experiência com essa substância em pacientes que tenham tido infarto agudo recente do miocárdio ou doença cardíaca instável, o fabricante recomenda precauções na prescrição para pacientes nessas condições.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, constipação intestinal, dor de garganta, fadiga, insônia, inquietude, náuseas, tremores, vertigens, visão borrada.

Menos comuns: alopecia, alteração do paladar, alucinações visuais e auditivas, anemia, anorexia, artralgia, convulsões, delírios, *delirium*, discinesia, dor abdominal, dor torácica, constipação intestinal, febre, ganho de peso, insônia, irritabilidade, linfadenopatia, mialgia, pancitopenia, prurido, psicose, *rash* cutâneo, sedação, sudorese, síndrome de Stevens-Johnson, taquicardia, virada maníaca, vômitos, zumbido.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior⁴;
- episódios depressivos do transtorno bipolar do humor⁵;
- transtorno de déficit de atenção/hiperatividade⁶⁻⁸;
- cessação do tabagismo^{9,10}.

Evidências incompletas:

- em pacientes deprimidos refratários, associada aos ISRSs;
- no tratamento de efeitos colaterais sexuais dos ISRSs;
- na retirada da cocaína em dependentes;
- no tratamento da fadiga induzida pelos ISRSs;
- no tratamento da fadiga devida à esclerose múltipla;
- apatia devida a síndromes cerebrais orgânicas.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao fármaco;
- bulimia e anorexia: pelo maior risco de convulsões;
- traumatismo craniano;

- administração concomitante de IMAOs (fazer um *washout* de 2 semanas do IMAO);
- tumores cerebrais e outras síndromes cerebrais orgânicas.



INTOXICAÇÃO

Superdoses foram descritas com a bupropiona, variando de 850 até 9.000 mg. A maioria dos pacientes não teve efeitos clinicamente significativos nem alterações eletrocardiográficas e eletrencefalográficas. Apesar disso, já existem relatos de óbitos decorrentes de parada cardíaca e mortes em razão de overdose de bupropiona. Estima-se que a dose letal seja menor que 10 gramas. Os sintomas são: ansiedade, pânico, agitação, confusão, sonolência, insuficiência respiratória, letargia *delirium* e psicose. Podem ocorrer ainda convulsões que devem ser tratadas com diazepam EV e/ou fenitoína. Taquicardia sinusal também é comum.

Se o indivíduo estiver consciente e se a ingestão for recente, pode-se induzir o vômito. Se inconsciente ou letárgico: realizar lavagem gástrica logo após a ingestão ou usar carvão ativado até 12 horas depois. Devem ser adotadas ainda medidas para assegurar a ventilação e a reposição de fluidos. Realizar EEG e ECG nas primeiras 48 horas. A diálise parece não oferecer benefícios, pois a difusão da bupropiona dos tecidos para o plasma é muito lenta.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A bupropiona atravessa a barreira placentária, devendo ser evitada durante a gravidez, principalmente durante o primeiro trimestre.

Lactação

Deve ser descontinuada durante a lactação, pois é excretada no leite materno.

Crianças

A bupropiona foi eficaz comparativamente ao placebo, com eficácia semelhante ao metilfenidato em crianças com déficit de atenção/hiperatividade. Mas esses estudos ainda são raros e com pequeno número de pacientes. Reações alérgicas como *rash* cutâneo e urticárias foram duas vezes mais comuns no grupo tratado com o fármaco, do que no que utilizou placebo⁶⁻⁸. A eficácia em

quadros depressivos em crianças, não está estabelecida até o presente momento. Deve ser evitado o seu uso em portadores de tiques e transtorno de Tourette, comuns em crianças com TDAH.

Idosos

A bupropiona tem sido utilizada em pacientes idosos deprimidos, que apresentam apatia e falta de energia em doses de até 450 mg por dia. Os efeitos colaterais mais comuns foram insônia, inquietude e agitação, que melhoraram depois de 2 semanas ou com a redução da dose. Outras reações adversas não foram observadas.

Como as pessoas idosas são mais propensas aos efeitos colaterais e como seu metabolismo é mais lento, deve-se tentar utilizar doses mais baixas que sejam efetivas e menores que as utilizadas em adultos.



LABORATÓRIO

O valor clínico da determinação da dosagem plasmática ainda não foi estabelecido. Estudos demonstraram que pode haver uma relação curvilínea de resposta (similar à nortriptilina) que vai de 25 a 100 µg/mL. E, ainda, pacientes que não responderam apresentavam altos níveis de seus metabólitos. Pode dar falsos positivos em testes de urina para anfetaminas. Em um estudo foi observada ainda uma pequena redução transitória na contagem de leucócitos.



PRECAUÇÕES

1. Deve-se evitar o uso da bupropiona em pacientes que tenham predisposição a apresentar convulsões: epiléticos, com anormalidades no EEG, com traumatismo crânio-encefálicos, com síndromes cerebrais orgânicas, em alcoolistas após a suspensão do álcool ou após a suspensão de benzodiazepínicos. Deve-se evitar ainda o uso concomitante com outras substâncias que reduzam o limiar convulsivante e a ingestão em dose única em pacientes predispostos a convulsões.
2. A bupropiona deve ser evitada em pacientes com tumores prolactino-dependentes, já que seus efeitos dopaminérgicos podem causar aumento nos níveis séricos de prolactina.
3. Embora não se tenham evidências de hepatotoxicidade da bupropiona, em pacientes

- com diminuição da função hepática, a dose deve ser reduzida para 1/3 da normal.
- Em idosos cuidar a associação com fluoxetina e paroxetina, que são metabolizadas pela CYP2D6, inibida fracamente pela bupropiona e por seu metabólito ativo, a hidroxibupropiona.
 - Hipertensos podem ter seus níveis pressóricos aumentados pela bupropiona.
 - Face ao relato de casos fatais, administrar com cuidado em pacientes suicidas (não prescrever mais do que uma caixa e deixar o medicamento com familiares).
 - Evitar a administração concomitante com IMAOs (fazer um *washout* de 2 semanas do IMAO).
 - Administrar com cuidado quando em associação com fluoxetina, pois foram relatados casos de convulsões e *delirium*.
 - Cuidar com o uso em portadores do mal de Parkinson: quando utilizada em associação com antiparkinsonianos, pode provocar discinesias, alucinações e confusão mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Findley JWA, Van Wyck Fleet J, Smith PG e cols. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21:127-135.
- Ascher JA, Cole JO, Colin JN e cols. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:395-401.
- Davidson JRT, Connor K. Bupropion sustained release: a therapeutic overview. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 (suppl 4): 25-31.
- Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR e cols. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 532-537.
- Zarate CA, Tohen M, Baraibar G e cols. Prescribing trends of antidepressants in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 260-264.
- Conners CK, Casat CD, Gualtieri TC e cols. Bupropion hydrochlorid in attention deficit disorder with hyperactivity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35:1314-1321.
- Wilens TE, Spencer TJ, Biederman J, Girard K, Doyle R, Prince J, Polisner D, Solkhah R, Comeau S, Monuteaux MC, Parekh A. A controlled clinical trial of bupropion for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Am J Psychiatry* 2001;158(2):282-8.
- Kuperman S, Perry PJ, Gaffney GR, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Holman TL, Moser DJ, Paulsen JS. Bupropion SR vs. methylphenidate vs. placebo for attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13(3):129-34.
- Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340(9):685-91.
- Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA, Schroeder DR, Glover PN, Sullivan CR, Croghan IT, Sullivan PM. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337:1195-202.



BUSPIRONA

ANSIENON (Lab. Cazi)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg.

ANSITEC (Lab. Libbs)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg.

BUSPANIL (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos sulcados de 5 e 10 mg.

BUSPAR (Lab. B-MS)

- Caixas com 10 comprimidos de 5 e 10 mg.

CLORIDRATO DE BUSPIRONA (Lab. Apotex)

- Caixas com 20 comprimidos de 10 mg.

SEDUSPAR (Lab. Hexal)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A buspirona é um composto ansiolítico do grupo das azapironas com características farmacológicas distintas dos benzodiazepínicos e de outros fármacos ansiolíticos. É uma agonista parcial 5HT₁, não apresentando efeitos musculorrelaxantes, anticonvulsivantes ou hipnóticos. Potencializa menos os efeitos do álcool e oferece menos risco de abuso ou dependência que os BDZs. Foi aprovada em 1986 pelo FDA para uso no transtorno de ansiedade generalizada.

É rápida e bem-absorvida após administração oral. É extensamente metabolizada no fígado, principalmente por oxidação, produzindo metabólitos com aproximadamente 1/4 da atividade da buspirona. Apenas 4% da droga chegam à circulação inalterados. Atinge o pico de concentração no sangue em aproximadamente uma hora e meia após a ingestão. A administração concomitante com os alimentos retarda a absorção gastrintestinal, aumentando a quantidade de buspirona inalterada que atinge a circulação; a eficácia e ocorrência de efeitos adversos, entretanto, não são afetadas. O equilíbrio plasmático é atingido

em aproximadamente dois dias. Apesar de a absorção oral ser de 100%, sua biodisponibilidade é de apenas 4% devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. Mais de 95% do fármaco liga-se a proteínas plasmáticas, em especial à albumina (69%). O volume de distribuição após uma administração EV é de 5,3 L/kg.

Sua meia-vida geralmente se situa entre 2 a 3 horas, podendo variar, entretanto, de 1 a 14 horas. Após uma única dose, 29 a 63% são excretados pela urina em 24 horas sob a forma de metabólitos. Dezoito a 38% são excretados nas fezes^{1,2}.

A buspirona é utilizada no transtorno de ansiedade generalizada, no qual apresentou uma eficácia semelhante aos benzodiazepínicos³. A resposta se inicia depois de duas semanas, enquanto a dos benzodiazepínicos é mais rápida. Parece produzir efeitos mais duradouros que os BDZs no tratamento em longo prazo, acima de 6 meses, e não provoca reações de abstinência por ocasião da suspensão. Também foi eficaz no TAG com sintomas depressivos associados⁴. Estudo mais recente comparando a eficácia da venlafaxina com a da buspirona, no tratamento da ansiedade generalizada, concluiu ser a buspirona menos eficaz que a venlafaxina⁵.

É uma alternativa interessante para a retirada de BDZs, em pacientes que os utilizam cronicamente⁶. O tempo de latência de início de efeito é de 1 a 2 semanas de uso, algumas vezes com melhora importante somente após 4 a 6 semanas. Pacientes que usaram previamente benzodiazepínicos respondem pobremente à buspirona, talvez por não sentirem de imediato os efeitos sedativos e relaxantes daqueles⁷.

Sua eficácia foi estudada em vários outros transtornos; mas os estudos não são conclusivos: na depressão^{8,9}, para potencializar o efeito de antidepressivos em pacientes refratários¹⁰, no transtorno obsessivo-compulsivo¹¹, na fobia social¹². No pânico, foi ineficaz mesmo tendo sido utilizadas altas doses¹³. Estudos isolados constataram eficácia no estresse pós-traumático¹⁴ e no auxílio à retirada do álcool em pacientes dependentes¹⁵. A buspirona foi utilizada ainda eventualmente no tratamento de pacientes que se tornaram agressivos depois de traumatismo craniano e em crianças com transtorno do comportamento desafiante ou de oposição, mas sua eficácia não foi estabelecida de forma consistente nesses quadros.

A dose inicial para o tratamento da ansiedade é de 15 mg/dia, dividida em 3 tomadas de 5 mg.

Duas doses diárias de 7,5 mg parecem ser igualmente efetivas. A dose pode ser ajustada de acordo com o quadro do paciente, adicionando-se 5 mg a cada 2 ou 3 dias. Usualmente, a dose média no transtorno de ansiedade generalizada varia entre 30 e 40 mg/dia. A dose máxima é de 60 mg/dia; entretanto doses de até 90 mg já foram utilizadas. Um estudo mostrou que 2 doses diárias de 15 mg tiveram o mesmo efeito no controle dos sintomas de ansiedade do que 3 doses diárias de 10 mg. Não há necessidade de se ajustar doses em idosos. Os pacientes com insuficiência hepática ou renal devem ser monitorados e, se necessário, a dose deve ser diminuída.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação da buspirona não é bem conhecido e envolve vários neurotransmissores. Tem grande afinidade pelos receptores serotoninérgicos, particularmente os receptores 5HT_{1A}, e uma afinidade moderada pelos receptores D₂. Seu metabólito ativo é um antagonista α_2 -adrenérgico. Embora apresente ação ansiolítica, não atua como os benzodiazepínicos por meio do complexo GABA-canais de cloro e não possui efeitos hipnóticos, anticonvulsivantes e de relaxamento muscular.

A buspirona é o protótipo do ansiolítico agonista parcial 5HT_{1A}. Possui alta afinidade serotoninérgica, pré e pós-sináptica. Nos receptores 5HT_{1A} pré-sinápticos (auto-receptores), age como se fosse um antagonista: sua ativação pela buspirona inibe a descarga serotoninérgica do núcleo dorsal da rafe, diminuindo o *turnover* da serotonina. Nos receptores pós-sinápticos, age como agonista parcial.

Acredita-se que, em função da demora do início, a ação ansiolítica dos agonistas parciais 5HT_{1A} se deva mais a fenômenos de adaptação neuronal do que propriamente à ocupação imediata de receptores, de forma semelhante ao que ocorre com os antidepressivos no tratamento da depressão¹⁶.

Ela possui ainda fraca afinidade pelos receptores D₂ e D₃. Em estudos animais, a buspirona em doses elevadas aumenta a atividade dopaminérgica na substância negra. Estimula a produção da prolactina, podendo produzir irregularidades menstruais e galactorréia. Esse efeito é dose-dependente.

Seu metabólito principal (1PP) atua nos receptores α_2 -adrenérgicos, aumentando os níveis de norepinefrina, razão pela qual ela não é eficaz no pân-

nico ou na síndrome de retirada dos benzodiazepínicos¹. Não piora as habilidades motoras após administração aguda ou crônica. Interage pouco com depressores do SNC, como o álcool. Sua interrupção não provoca síndrome de retirada, abstinência nem dependência. Sua principal desvantagem em relação aos BDZs é a demora de duas semanas ou mais para o início de ação.

O uso da buspirona não indica tolerância cruzada com os BDZs e os barbitúricos. Não provoca alívio dos sintomas da síndrome de abstinência destes. Pode, entretanto, ser o fármaco de escolha em pacientes ansiosos com alto potencial de abuso de drogas e/ou dependentes de álcool e ansiolíticos.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, fadiga, excitação, insônia, náuseas, nervosismo, sudorese, sonolência, tonturas.

Menos comuns: alergias, acatisia, anorgasmia, amenorréia, anemia, agranulocitose, anorexia, boca seca, câibra, cefaléia, congestão nasal, contraturas musculares, constipação intestinal, desconforto gástrico, depressão, diarreia, diminuição ou aumento da libido, disfagia, disforia, dificuldade para urinar, distonia, dor no peito, dor de garganta, dor nos seios, edema, ejaculação retardada, falta de ar, flatulência, galactorréia, ganho ou perda de peso, ginecomastia, hepatotoxicidade, hiperventilação, impotência, inquietude, insônia, linfocitopenia, movimentos involuntários, palpitações, pesadelos, precipitação de glaucoma, prurido, *rash* cutâneo, rigidez muscular, sedação, taquicardia, tremores, virada maníaca, vômitos, zumbido.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- transtorno de ansiedade generalizada³⁻⁵.

Evidências incompletas:

- depressão^{8,9};
- como potencializador de ISRSs no tratamento da depressão refratária¹⁰;
- na retirada de benzodiazepínicos (substituição paulatina, não tendo efeito sobre os sintomas de retirada)⁷;

- transtorno obsessivo-compulsivo¹¹;
- transtorno do estresse pós-traumático¹⁴;
- anti-*craving* em pacientes alcoolistas¹⁵.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao fármaco;
- uso associado de IMAOs;
- em bipolares pelo risco de induzir viradas maníacas;
- insuficiência renal (contra-indicação relativa);
- glaucoma agudo;
- lactação;
- insuficiência hepática grave.



INTOXICAÇÃO

Não foram observados óbitos em seres humanos por superdose acidental ou deliberada. Os sintomas são: náuseas, vômitos, sonolência, tontura, miose e distúrbios gástricos, parestesias e convulsões.

Tratamento da superdose: medidas gerais de suporte, seguidas de lavagem gástrica imediata.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não há evidências de teratogenicidade em animais nem em humanos. Estudos envolvendo ratos e utilizando doses 30 vezes maiores que as doses máximas usadas em humanos não evidenciaram a ocorrência de efeitos teratogênicos. Mas não há pesquisas que garantam seu uso seguro na gravidez. Portanto, deve-se avaliar a relação risco/benefício para decidir sua utilização (Categoria B do FDA).

Lactação

É excretada no leite de ratos e, possivelmente, no leite humano, devendo por esse motivo ser evitada durante o aleitamento materno.

Crianças

A buspirona é bem-tolerada em crianças e adolescentes em doses de 30 mg ou mais. Em crianças, os níveis séricos tendem a ser mais elevados do que em adultos. Os efeitos colaterais mais comuns são tonturas, mal-estar digestivo e cefaléia¹⁷.

Idosos

A eficácia e a tolerabilidade da bupirona foram avaliadas no tratamento da ansiedade em pacientes idosos em doses que variaram de 15 a 30 mg. O tratamento com a bupirona foi bem-tolerado, com doses semelhantes às utilizadas em adultos, sendo que mais de 75% dos pacientes não relataram reações adversas.



LABORATÓRIO

Os níveis séricos são proporcionais às doses ingeridas. Pode (muito raramente) provocar elevação da TGO e da TGP, eosinofilia, leucopenia e trombocitopenia. Pode ainda provocar hiperprolactinemia, um efeito relacionado à dose.



PRECAUÇÕES

1. Embora aparentemente não comprometa o desempenho motor, é conveniente, em função das diferentes respostas individuais, recomendar ao paciente que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, etc.
2. Administrar com cautela em pacientes com insuficiência hepática e renal, pois sua metabolização é essencialmente hepática.
3. É importante lembrar que a bupirona pode provocar elevações de pressão arterial se utilizada juntamente com IMAOs.
4. Cuidar a associação com ISRSs: podem ocorrer convulsões.
5. Maior absorção quando ingerida com alimentos.
6. A frequência cardíaca deve ser avaliada periodicamente em pacientes que fazem uso desse fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gelemborg AJ. Buspiron: seven-year update. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 222-229.
2. Napoliello MJ, Domantay AG. Buspiron: a worldwide update. *Br J of Psychiatry* 1991;159 (12): 40-44.
3. Ross CA, Matas M. A clinical trial of buspiron and diazepam in the treatment of generalized anxiety disorder. *Can J of Psychiatry*, 1987; 32: 351-355.
4. Gammans RE, Stringfellow JC, Hvizdos AJ, Seidehamel RJ, Cohn JB, Wilcox CS, Fabre LF, Pecknold JC, Smith WT, Rickels K. Use of buspiron in patients with generalized

anxiety disorder and coexisting depressive symptoms. A meta-analysis of eight randomized, controlled studies. *Neuropsychobiology* 1992; 25(4):193-201.

5. Davidson JR, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspiron in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(8):528-35.

6. Delle Chiaie R, Pancheri P, Casacchia M, Stratta P, Kotzalidis GD, Zibellini M. Assessment of the efficacy of buspiron in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspiron from prior treatment with lorazepam: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychopharmacol* 1995 ; 15(1):12-9.

7. Sellers EM, Scneiderman JF, Romach MK e cols. Comparative drug effects and abuse liability of lorazepam, buspiron and secobarbital in nondependent subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.*1992; 12: 79-85.

8. Fabre LF. Buspiron in the management of major depression: a placebo-controlled comparison. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 Suppl:55-61.

9. Rickels K, Amsterdam JD, Clary C, Puzzuoli G, Schweizer E. Buspiron in major depression: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(1):34-8.

10. Appelberg BG, Syvalahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspiron augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(6):448-52.

11. Pato MT, Pigott TA, Hill JL, Grover GN, Bernstein S, Murphy DL. Controlled comparison of buspiron and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148(1):127-9.

12. Schneier FR, Saoud JB, Campeas R, Fallon BA, Hollander E, Coplan J, Liebowitz MR. Buspiron in social phobia. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13(4):251-6.

13. Sheehan DV, Raj AB, Harnett-Sheehan K, Soto S, Knapp E. The relative efficacy of high-dose buspiron and alprazolam in the treatment of panic disorder: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88(1):1-11.

14. Duffy JD, Malloy PF. Efficacy of buspiron in the treatment of posttraumatic stress disorder: an open trial. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6(1):33-7

15. Malec E, Malec T, Gagne MA, Dongier M. Buspiron in the treatment of alcohol dependence: a placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996; 20(2):307-12.

16. Stahl SM. *Essential psychopharmacology*. 1. ed. Cambridge University Press, 1997.

17. Salazar DE, Frackiewicz EJ, Dockens R, Kolia G, Fulmor IE, Tigel PD, Uderman HD, Shiovitz TM, Sramek JJ, Cutler NR. Pharmacokinetics and tolerability of buspiron during oral administration to children and adolescents with anxiety disorder and normal healthy adults. *J Clin Pharmacol* 2001; 41(12):1351-8.



CARBAMAZEPINA

CARBAMAZEPINA (Lab. Abbott)

- Caixas com 20 comprimidos de 200 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 400 mg.

CARBAMAZEPINA (Lab. Biosintética)

- Caixas com 30 comprimidos de 200 mg.

CARBAMAZEPINA (Lab. EMS)

- Caixas com 20 comprimidos de 200 mg;
- caixas com 60 comprimidos de 200 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 400 mg.

CARBAMAZEPINA (Lab. Eurofama)

- Caixas com 20 comprimidos de 200 mg;
- caixas com 100 comprimidos de 200 mg.

CARBAMAZEPINA (Lab. Germed)

- Caixas com 20 e 60 comprimidos de 200 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 400 mg.

TGRETARD (Lab. Cristália)

- Caixas com 20 ou 200 comprimidos de 200 e 400 mg.

TGRETOL (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 ou 60 comprimidos convencionais de 200 e 400 mg;
- frascos com 100 mL de suspensão a 2% (5 mL equivalem a 100 mg).

TGRETOL CR (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 e 60 comprimidos divisíveis de liberação lenta de 200 mg;
- caixas com 20 comprimidos divisíveis de liberação lenta de 400 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A carbamazepina foi sintetizada pela primeira vez em 1952. Foi utilizada inicialmente no tratamento da neuralgia do trigêmio e aprovada para o uso em epilepsia em 1974. Mais tarde, passou a ser administrada em pacientes portadores de mania e no tratamento do comportamento agressivo.

A carbamazepina é um derivado iminoestilbeno com algumas propriedades semelhantes à imipramina. Após ingestão oral, sua absorção é lenta e errática. O pico sérico plasmático é atingido em 4 a 8 horas após a ingestão. A sua biodisponibilidade não é completamente conhecida, tendo sido estimada em 55 a 59% em crianças e em 75% em adultos. Sua ligação com proteínas plasmáticas situa-se em torno de 75 a 78%; porém, seu

efeito terapêutico está relacionado à porção livre que varia de 7 a 31%.

Sua metabolização hepática ocorre por meio do sistema mitocondrial oxidativo CYP3A4, com inúmeros dos seus metabólitos apresentando ação anticonvulsivante. Menos de 3% é excretado pela urina. A meia-vida está entre 18 e 54 horas (média de 26 horas). A carbamazepina é uma potente indutora de enzimas hepáticas, particularmente CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9, induzindo o seu próprio metabolismo, podendo então a sua meia-vida ser reduzida para 5 a 26 horas, com o uso crônico, razão pela qual é fundamental controlar seus níveis séricos nos 3 a 6 primeiros meses de uso. Além disso, interfere no metabolismo de muitas drogas com as quais é frequentemente utilizada, como os antidepressivos tricíclicos e vários antipsicóticos, tanto típicos como atípicos. É excretada pelo rim (72%), sendo que 3% de forma inalterada, e pelas fezes (28%).

A carbamazepina possui eficácia comprovada em pacientes com mania aguda. A sua eficácia como fármaco de manutenção nos transtornos do humor bipolar (THB) é discutível, com alguns estudos demonstrando bons resultados, e outros, não. Certamente, quando associada a outros estabilizadores do humor (em especial, ao lítio), ela diminui a taxa de recorrência no tratamento de manutenção no THB. Também, em pacientes com ciclagem rápida, a sua adição ao regime farmacológico traz importantes benefícios profiláticos.

As doses médias para tratamento de mania variam de 400 a 1.600 mg/dia, em média 1.000 a 1.200 mg/dia. A dose deve ser individualizada. A inicial é de 100 ou 200 mg à noite, com aumentos graduais para evitar efeitos colaterais. Um esquema possível de aumento seria elevar 200 mg a cada 2 dias. Após 5 dias de uma dose estável (p.ex., 800 mg/dia), fazer uma dosagem sérica (com intervalo de 12 horas entre a tomada e a coleta sanguínea) e, de acordo com os níveis e com a resposta clínica, seguir aumentando, se necessário, a dose. Após 2 a 3 semanas de tratamento, a meia-vida se reduz, sendo recomendável ingerir a dose diária em mais tomadas ao dia (p.ex, três vezes ao dia).



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A carbamazepina é um fármaco complexo que, ao mesmo tempo, tem importantes ações anticonvulsivantes nos níveis terapêuticos podendo, entretanto, provocar convulsões em caso de su-

perdose. Pouco se sabe dos mecanismos pelos quais exerceria seus efeitos antimaniacos.

A carbamazepina bloqueia os canais de sódio pré-sinápticos, dependentes de voltagem. Ela tem alta afinidade pelos canais de cálcio inativados, aumentando ainda mais o seu número. Acredita-se que o bloqueio dos canais de sódio iniba a liberação de glutamato na fenda sináptica. Essas ações seriam as responsáveis pelos efeitos anticonvulsivantes da carbamazepina.

Essas ações anticonvulsivantes parecem ser exercidas em nível da amígdala por meio de receptores benzodiazepínicos do tipo periférico. Esse sistema está relacionado à entrada do cálcio e ao transporte de colesterol na membrana, produzindo um aumento da formação de pregnenolona, sendo depois transformada, em um esteróide neuroativo com ação anticonvulsivante, em receptores benzodiazepínicos do tipo central.

Atua ainda sobre a noradrenalina e o GABA (diminui o *turnover* deste) e sobre receptores glutamatérgicos do tipo NMDA.

Exerce uma série de ações a longo prazo sobre o TRH, a substância P, a somatostatina, os receptores α -adrenérgicos, a adenosina e sobre o *turnover* do fosfoinositol (IP3).



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ataxia, diplopia, dor epigástrica, náuseas, prurido, sedação, sonolência, tonturas.

Menos comuns: agranulocitose, alopecia, alteração do ECG, alteração da função hepática, anemia aplástica, aumento do apetite, bradicardia, dor abdominal, dermatite esfoliativa, diarreia, disartria, eosinofilia, eritema multiforme, fotossensibilidade cutânea, ganho de peso, gastrite, hepatotoxicidade, hiponatremia, leucocitose, leucopenia, nistagmo, petéquias, prostatismo, *rash* cutâneo, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético (ADH), síndrome de Stevens-Johnson, sudorese, tremores finos, trombocitopenia, urticária, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- em diversas apresentações de crises convulsivas;
- episódio de mania aguda^{1, 2}.

Evidências incompletas:

- profilaxia de episódios maníacos³⁻¹⁴;
- em cicladores rápidos quando associada ao lítio¹⁵;
- na retirada do álcool¹⁶.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Existência de problemas hematológicos;
- insuficiência hepática.

Relativas

- Em pacientes com bloqueio cardíaco.



INTOXICAÇÃO

Manifesta-se por tonturas, estupor, arritmias ventriculares, hipo ou hipertensão, bloqueio AV, convulsões, nistagmo, hipo ou hiperreflexia, hipotermia, discinesias faciais ou da boca, depressão respiratória e coma. Raros óbitos ocorreram, mesmo em pessoas que ingeriram 10 a 20 g. O risco maior é em crianças¹⁷.

Manejo

- Fazer lavagem gástrica e administrar carvão ativado (5 a 100 g a 12,5 g/hora);
- monitorar níveis séricos da droga;
- manter funções vitais: uso de vasopressores se houver hipotensão e vias aéreas permeáveis;
- controle das convulsões (se ocorrerem);
- administrar carvão ativado a cada 4 a 6 horas, e sorbitol a 70% por sonda nasogástrica para catarse, especialmente se os níveis séricos estiverem elevados;
- flumazenil para bloqueio central em caso de coma;
- fazer hemodiálise ou hemoperfusão em pacientes com condições cardiocirculatórias instáveis ou estado de mal epilético complicado com hipomotilidade intestinal que não tenham respondido à terapia convencional¹⁷.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A carbamazepina está associada a um risco 2 a 3 vezes maior de malformações, em especial espina bífida, quando utilizada nos dois primeiros

trimestres de gravidez. Ainda pode causar fenda palatina, atresia anal, meningomielocle, genitália ambígua e face anticonvulsivante (hipoplasia da região média da face, nariz curto, narinas evertidas e lábio superior longo). Os recém-nascidos expostos à CBZ podem apresentar uma deficiência reversível de vitamina K, alteração da coagulação e hemorragia cerebral com dano neurológico irreversível. Também está descrita alteração transitória da função hepática com elevação da bilirrubina direta, da gama-glutamyltransferase, baixo peso ao nascimento e retardo do crescimento intra-uterino. Não fica claro se a carbamazepina causa alterações desenvolvimentais ou retardo mental. Por essas razões, deve ser evitada durante a gravidez¹⁸.

Lactação

A carbamazepina e seu metabólito epóxido são transferidos para o leite materno, com uma relação de 0,4 entre a concentração no leite e a concentração no soro materno. Entretanto, dois relatos de caso mostraram que lactentes desenvolveram hepatite colestática, hiperbilirrubinemia e elevação da enzima gama-glutamyltransferase. Essas alterações foram transitórias e cessaram com a interrupção da amamentação. Portanto, se acompanhada de monitoração do lactente, a carbamazepina pode ser considerada um anticonvulsivante de escolha para uso durante a amamentação¹⁸.

Crianças

Existe uma prática clínica de medicar crianças com comportamento agressivo e impulsivo, principalmente naqueles com lesão cerebral. As doses iniciais devem ser estabelecidas entre 10 e 20 mg/kg/dia, e os níveis séricos devem situar-se entre 4 e 12 µg/mL. As precauções necessárias são as mesmas de adultos.

Idosos

Para os idosos, as doses devem ser menores, devido ao menor metabolismo hepático dessa população.



LABORATÓRIO

Os níveis séricos do fármaco, para fins terapêuticos, devem situar-se entre 8 e 12 µg/mL.

Realizar hemograma e contagem de plaquetas antes do uso, semanalmente, nos primeiros dois a três meses de tratamento e após, mensal ou trimestralmente, devido ao risco de complicações

hematológicas (anemia aplástica, leucopenia, trombocitopenia). Eventualmente, deve-se avaliar: função hepática TP, albumina, tempo de protrombina TGO, TGP, bilirrubinas e sódio.

O risco de hepatotoxicidade é particularmente importante em crianças com menos de 10 anos de idade que utilizem múltiplos anticonvulsivantes e níveis séricos elevados de carbamazepina. Em geral, é um quadro reversível. A carbamazepina pode produzir ainda elevação dos níveis séricos de colesterol.



PRECAUÇÕES

1. Avisar o paciente sobre os efeitos colaterais iniciais mais comuns (sonolência, ataxia, diplopia, náuseas, vômitos, vertigens, visão borrada).
2. Estar atento a possíveis sinais de intoxicação.
3. Realizar os controles laboratoriais recomendados.
4. Durante o uso da carbamazepina, é fundamental se fazer dosagens séricas seriadas para a dose ser ajustada, pois esse fármaco induz o seu próprio metabolismo e, se não for ajustada a dose, isso pode levar a uma perda de eficácia ao longo do tempo.
5. Caso o paciente esteja usando outros fármacos, deve informar ao médico. A carbamazepina é um potente indutor de enzimas hepáticas, interferindo no metabolismo de vários deles (anticoncepcionais orais, haloperidol, pancurônio, teofilina, morfina, etc.).
6. Embora raramente ocorra, a carbamazepina pode produzir hepatotoxicidade, geralmente reversível e, ao que tudo indica, parece ser uma reação alérgica. O risco é maior em crianças com menos de 10 anos, particularmente na faixa de 0 a 5 anos, e que estejam utilizando múltiplos anticonvulsivantes. Ficar atento para sinais clínicos como febre, rash cutâneo, elevação das transaminases, das bilirrubinas, eosinofilia, sensibilidade ou aumento do fígado¹⁹.
6. A carbamazepina deve ser guardada em um lugar isolado. Com umidade, pode perder até 1/3 de sua atividade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Okuma T, Inanaga K, Otsaki S et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211-7.
2. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium

carbonate by double-blind controlled study. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 143-50.

3. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S et al. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology* 1981; 73: 95-6.

4. Post R, Uhde T, Ballenger J, Squillace K. Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1602-4.

5. Frankenburg F, Tohen M, Cohen B, Lipinski J. Long term response to carbamazepine: a retrospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 130-2.

6. Placidi G, Lenzi A, Lazzerini F, Cassano G, Akiskal H. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3 year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 490-4.

7. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85: 114-8.

8. Watkins S, Callender K, Thomas D et al. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 180-2.

9. Luszkat R, Murphy D, Nunn C. Carbamazepine vs. Lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 198-204.

10. Greil W, Kleindiest N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 277-81.

11. Greil W, Kleindiest N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin psychopharmacol* 1988; 18: 455-60.

12. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomized study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151-61.

13. Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 378-81.

14. Moleman P, Hartong E, Hoogduin C et al. Lithium and carbamazepine in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 120-1.

15. Denicoff K, Smith-Jackson E, Disney E et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470-8.

16. Stuppaek C, Pycha R, Miller C et al. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study. *Alcohol* 1992; 27 (2): 153-8.

17. Spiller HA, D Abat. Management of carbamazepine overdose. *Pediatric Emergency Care* 2001;17:452-6.

18. Iqbal M, Sohhan T, Mahmud S. The effects of lithium, valproic acid and carbamazepine during pregnancy and lactation. *Clinical Toxicology* 2001; 39 (4): 381-92.

19. Kalapos MP. Carbamazepine-provoked hepatotoxicity and possible aetiopathological role of glutathione in the events. Retrospective review of old data and call for new investigation. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21(3):123-41.



CIPROEPTADINA

PERIATIN (Lab. Prodome)

- Embalagens com 50 comprimidos de 4 mg;
- frascos com 240 mL de elixir com 2 mg/5 mL.

PREPTIN (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 60 mg comprimidos de 4 mg;
- frascos com 240 mL de solução (0,4 mg/mL).



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A ciproheptadina é um anti-histamínico piperidínico, assemelhando-se em sua estrutura às fenotiazinas antagonistas H1. A absorção oral é rápida e total. O pico de ação é de 1 hora e se mantém por 4 a 6 horas. Liga-se a proteínas plasmáticas e atravessa a barreira hematoencefálica com ação central e periférica. A metabolização é hepática e a excreção é renal^{1,2}.

É utilizada para o manejo dos efeitos colaterais dos antidepressivos. Nessas situações, como é o caso da anorgasmia e da ejaculação retardada, a dose utilizada é de 4 a 16 mg em torno de 2 horas antes da relação sexual. Como anti-histamínico, a dose é de 4 mg, 3 vezes ao dia para adultos; para crianças, é de 0,125 mg/kg de 8 em 8 horas^{1,2}.

Como produz ganho de peso, a ciproheptadina pode ser utilizada para tratamento de anorexia nervosa. Nesse caso, em geral, são utilizadas doses acima de 32 mg/dia.

Os anti-histamínicos, como a ciproheptadina, também têm sido usados no tratamento de parkinsonismo, acatisia e distonias induzidos por neurolépticos. Esses fármacos têm sido considerados uma alternativa para os anticolinérgicos, β -bloqueadores ou benzodiazepínicos, embora não sejam considerados superiores a estes em termos de eficácia e segurança. A ciproheptadina tem beneficiado alguns pacientes com acatisia, em doses para adultos de 4 a 20 mg/dia. Um estudo duplo-cego recente, que acompanhou um total de 30 pacientes, demonstrou que a ciproheptadina na dose de 16 mg/dia foi tão efetiva quanto propranolol 80 mg/dia na redução da acatisia³.

Na síndrome serotoninérgica, causada pelo uso concomitante de antidepressivos, sua atividade anti-serotoninérgica pode ser útil. Uma série de casos utilizando de 4 a 8 mg via oral encontrou resultados positivos para o alívio dos sintomas⁴.

No tratamento da ansiedade a longo prazo, os anti-histamínicos não têm demonstrado eficácia apesar do efeito agudo por meio da sedação. Também não são primeira escolha como hipnóticos, já que estudos demonstraram superioridade dos benzodiazepínicos. Há relatos de uso da ciproep-tadina em transtorno do estresse pós-traumático para alívio dos pesadelos.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A ciproeptadina age bloqueando os receptores centrais de histamina H1, provocando sedação. Como os outros medicamentos do grupo, possui certa atividade antimuscarínica e anticolinérgica. A ação anticolinérgica e depressora do SNC são fracas. A ciproeptadina é única no seu grupo por ser um potente antagonista de receptores serotoninérgicos 5HT2A, ligando-se fortemente a eles, razão pela qual ela é utilizada eventualmente para neutralizar as disfunções sexuais provocadas pelos inibidores da recaptação da serotonina. Pode interferir no hormônio do crescimento, podendo, muitas vezes, causar aumento do crescimento em crianças.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, dor epigástrica, sedação, tonturas.

Menos comuns: excitação, ganho de peso, hipotensão postural, sonolência, taquicardia, alteração da coordenação motora, aumento do tempo de resposta dos reflexos, retenção urinária, visão borrada e constipação.



INDICAÇÕES

Usuais:

- alergias de pele, particularmente as acompanhadas de prurido;
- urticária do frio.

Em psiquiatria

Evidências incompletas de eficácia:

- no manejo dos efeitos sexuais adversos de antidepressivos tricíclicos e inibidores da recap-

tação de serotonina, como anorgasmia e ejaculação retardada^{1,2};

- parkinsonismo, distonia, acatisia (induzido por neurolépticos);
- no tratamento da síndrome serotoninérgica;
- anorexia na ausência de bulimia;
- cefaléias vasculares, enxaquecas.



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Glaucoma de ângulo estreito;
- asma;
- hipertrofia prostática;
- gravidez e lactação.



INTOXICAÇÃO

Tonturas, boca seca, retenção urinária, taquicardia, hipotensão arterial, arritmias, alucinações, confusão mental, *delirium*.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não está liberada para uso em gestantes; portanto, seu uso deve ser evitado especialmente no primeiro trimestre.

Lactação

É excretada no leite materno; portanto, deve ser evitada no período de amamentação.

Crianças

Não está liberada para uso em crianças embora, nessa faixa etária, seja erroneamente usada como estimulante do apetite.

Idosos

Por sua ação anticolinérgica, deve ser administrada com cautela nesse grupo de pacientes pelo risco de causar estados confusionais.



LABORATÓRIO

A ciproeptadina parece interferir em testes de gravidez e na glicemia.



PRECAUÇÕES

1. Por ser sedativa, deve-se alertar os pacientes para evitarem temporariamente dirigir veículos ou máquinas pesadas que exijam reflexos rápidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadock BJ, Sadock VA. Antihistamines. In: Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry: behavioural sciences, clinical psychiatry. 9ª ed. Lippincott Williams & Wilkins Co., Baltimore, 2003, Cap. 36.4.5.
2. Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-hydroxytyptamine (serotonin) receptor agonist and antagonist. In: Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. New York: Mc Graw Hill, 1996, Cap. 11, p. 261.
3. Fischel T, Hermesh H, Aizenberg D, Zemishlani Z, Munitz H, Benjamin Y, Weizman A. Cyproheptadine versus propranolol for the treatment of acute neuroleptic-induced akathisia: a comparative double blind study. J Clin Psychopharmacol 2001; 21(6): 612.
4. Graudins A, Stearman A, Chan B. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. J Emerg Med 1998; 16(4):615-9.



CITALOPRAM

ALCYTAM (Lab. Torrent)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 20 mg.

CIPRAMIL (Lab. Lundbeck)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 20 mg.

CITALOPRAM – genérico (Lab. Merck, Ranbaxy, Hexal, Ratiopharm, Eurofarma)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 20 mg.

DENYL (Lab. Cristália)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos sulcados de 20 mg;
- caixas com 14 comprimidos não-sulcados de 40 mg.

PROCIMAX (Lab. Libbs)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos sulcados de 20 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O citalopram é o mais seletivo dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Foi introduzido na Dinamarca em 1989 inicialmente para o tratamento da depressão, tendo sua eficácia sido pos-

teriormente estabelecida em outros transtornos psiquiátricos, como o transtorno do pânico e o transtorno obsessivo-compulsivo. É rapidamente absorvido por via oral, alcançando uma concentração sérica máxima em torno de 3 horas. A ingestão de alimentos não interfere em sua absorção. Tem ampla distribuição plasmática, ligando-se em cerca de 50% a proteínas plasmáticas. A metabolização e a excreção ocorrem principalmente por biotransformação hepática por meio das enzimas CYP 3A4 e 2D6, inibindo muito pouco a isoenzima CYP2D6, e gerando metabólitos que também são ISRSs, embora menos potentes e de meia-vida muito curta. Nenhuma alteração na farmacocinética do citalopram foi observada depois da co-administração com cetoconazol, sugerindo que o cetoconazol e outros inibidores do CYP3A4 podem ser administrados com segurança com o citalopram. Parece também não haver necessidade de nenhum ajuste de doses quando o citalopram é administrado juntamente com inibidores do CYP3A4^{1,2}.

Cerca de 12% do fármaco são excretados, inalterados, na urina. A meia-vida é de aproximadamente 33 horas, o que permite uma única administração diária. A sua farmacocinética é linear nas doses usuais de 20 a 60 mg/dia. Em pacientes acima de 60 anos, ocorre uma redução no *clearance* que pode chegar até 50%^{1,2}. Um estudo mostrou que a meia vida pode aumentar em até 30% em pacientes idosos, aparentemente sem aumento dos efeitos colaterais, sendo tanto a farmacocinética como a tolerância muito semelhantes às observadas em indivíduos adultos. O citalopram é o único ISRS que tem apresentação para uso EV que, entretanto, não é disponível em nosso meio até o presente momento.

Vários estudos comprovaram a eficácia do citalopram no tratamento da depressão em doses diárias de 10 a 60 mg. Os efeitos mais consistentes foram verificados com doses de 40 e 60 mg/dia. Os efeitos colaterais mais comuns foram náuseas, boca seca, insônia, sonolência, e sudorese^{3,4}. Foi igualmente efetivo na prevenção de recaídas, nas doses de 20 a 60 mg/dia⁵.

Foi observada uma eficácia do citalopram semelhante à da paroxetina no tratamento agudo do transtorno de pânico⁶ e no tratamento de manutenção pelo período de um ano. Neste último caso, os melhores resultados foram obtidos com doses de 20 a 30 mg/dia⁷. No transtorno obsessivo-compulsivo, o citalopram foi efetivo em doses de 20 a 60 mg⁸.

A eficácia do citalopram foi observada ainda na fobia social, na qual, com o tratamento, foram observadas reduções do fluxo sanguíneo cerebral em várias regiões do cérebro: amígdala, hipocampo e áreas cerebrais próximas relacionadas com as reações físicas a situações de ameaça⁹.

A dose inicial deve ser de 20 mg/dia, podendo ser aumentada até 60 mg/dia na dependência da resposta clínica. No idoso, a dose máxima é de 40 mg/dia (a dose mais apropriada oscila entre 10 e 30 mg/dia), já que a concentração sérica pode ser maior (até 4 vezes) do que em adultos jovens usando a mesma dose. Neste grupo etário, deve-se iniciar sempre com 10 mg/dia, e muitas vezes esta pode ser a dose adequada. A dose também deve ser reduzida em pacientes com insuficiência hepática; entretanto em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, em princípio não é necessário um ajuste da dose.

Por sua ação discreta sobre o citocromo P450 (2D6), mostra pouco potencial de interação com outros fármacos; entretanto, não deve ser administrado a pessoas tratadas com IMAOs e só deve ser iniciado 14 dias após a suspensão destes. Aparentemente, não inibe as isoenzimas 1A2, 2C19 e 3A4².



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O citalopram é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS). Além disso, existe uma sequência de outras ações, talvez as verdadeiras responsáveis pelo efeito antidepressivo, que convém destacar.

Quando um ISRS é administrado, o efeito imediato é o bloqueio da bomba de recaptação da serotonina. Isso causa aumento súbito da serotonina predominantemente nas áreas somatodendríticas (fenda sináptica em torno dos dendritos do corpo celular), assim como maior disponibilidade de serotonina para determinados receptores 5HT e em determinadas regiões do cérebro. Essa imediata maior disponibilidade de serotonina seria a responsável pelos efeitos colaterais. Entretanto, nos terminais axônicos, onde presumivelmente a serotonina é necessária para exercer sua ação terapêutica, ela é mais tardia.

Se o ISRS é administrado cronicamente, o aumento sustentado de serotonina na área somatodendrítica causa uma dessensibilização dos auto-receptores 5HT1A dessa área (*down regulation*). Em

função da sua dessensibilização, não detectam as altas quantidades de serotonina aí existentes e enviam uma mensagem para os terminais axônicos liberarem mais serotonina na fenda sináptica, desinibindo a neurotransmissão serotoninérgica. Essa ativação é tardia quando comparada ao aumento de serotonina nas áreas somatodendríticas dos neurônios serotoninérgicos. Esse atraso é o resultado do tempo que leva para a dessensibilização dos auto-receptores serotoninérgicos 5HT1A e para a desinibição do fluxo de impulsos neuronais nos neurônios serotoninérgicos. Esse tempo despendido pode ser o responsável pela ação terapêutica não-imediata dos ISRSs.

Em resumo: após os ISRSs terem 1) bloqueado a bomba de recaptação de serotonina, 2) aumentado a serotonina na área somatodendrítica, 3) dessensibilizado os auto-receptores 5HT1A, 4) desinibido o fluxo de impulsos neuronais, e 5) aumentado a liberação de serotonina nos terminais axônicos, o passo final é 6) a dessensibilização dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos. Essa dessensibilização pode contribuir tanto para a ação terapêutica dos ISRSs como para o desenvolvimento de tolerância a estes medicamentos¹⁰.

O citalopram é o mais seletivo dentre os ISRSs, *in vitro*, embora a paroxetina seja a mais potente. Devido a seus efeitos serotoninérgicos, causa diminuição do apetite, náuseas, vômitos e disfunções sexuais. Apresenta poucos efeitos anticolinérgicos. Não é cardiotóxico, não produzindo nenhum efeito mensurável sobre o eletrocardiograma. Em animais, o citalopram, em doses séricas 20 vezes maiores que as usuais, provocou convulsões que responderam aos benzodiazepínicos. Convulsões isoladas foram relatadas em ensaios clínicos.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: anorgasmia, boca seca, cefaléia, constipação, diarreia, diminuição da libido, fissura por doces, ejaculação retardada, insônia, náuseas, sonolência, sudorese, tonturas, tremores finos.

Menos comuns: agitação, agranulocitose, anorexia, ansiedade, artralgia, bruxismo, convulsões, dermatite, diminuição do apetite, fadiga, ganho de peso, hipoglicemia, hiponatremia, impotência, irritabilidade, palpitações, perda de peso, rubor facial, síndrome de secreção inadequada do ADH, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior (FDA)^{3,4,5};
- transtorno de pânico^{6,7};
- transtorno obsessivo-compulsivo⁸;
- fobia social⁹.

Evidências incompletas de eficácia:

- episódio depressivo de transtorno bipolar do humor;
- comprar compulsivo (60 mg/dia)¹¹;
- comer compulsivo em doses de 20 a 60 mg (média de 58mg/dia)¹²;
- fibromialgia.¹³



INTOXICAÇÃO

Doses 6 vezes maiores que as terapêuticas em um paciente suicida não provocaram alterações na consciência, no eletrocardiograma e na pressão sanguínea. A ingestão de doses tão elevadas quanto 2 gramas não provocou anormalidades cardiovasculares.

Há relato de seis suicídios nos quais, quando investigados forensicamente, foi constatada superdose de citalopram. A possível causa das mortes foram arritmias cardíacas com prolongamento do intervalo QT e convulsões. Por esse motivo, deve-se ter cuidados ao prescrevê-lo a pacientes com risco de suicídio¹⁴. Foram relatados óbitos com uso de citalopram quando tomado em superdose associado à moclobemida.

Sintomas da intoxicação: taquicardia, cefaléia, náusea, tremores nas mãos, sudorese, tontura, sonolência, coma, crise convulsiva, cianose e hiperventilação.

O tratamento deve ser sintomático. Em um estudo, o uso de carvão ativado foi efetivo em reduzir os níveis plasmáticos de citalopram após intoxicação. Em princípio, a lavagem gástrica associada ao carvão ativado não auxiliou nesta redução e não se têm evidências de que seja útil.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Devido à escassez de dados, só deve ser usado na gravidez se não houver outra escolha mais segura, evitando-se usá-lo no primeiro trimestre.

Em um estudo com duas lactantes deprimidas e uma sadia, após a ingestão de uma dose única de citalopram, os autores observaram concentrações no leite 1,16 a 1,88 maiores do que as verificadas no sangue. Calcularam que os bebês ingerem entre 4,3 a 17,6 microgramas de citalopram por kg/dia ou o equivalente a 0,7 a 5,9% da dose materna, se ajustada para o peso da mãe. Os autores sugerem que essa dose seja próxima à ingerida por bebês cujas mães, ao amamentarem, estejam ingerindo fluoxetina, e maiores do que as relatadas para fluvoxamina, sertralina e paroxetina. Como é um estudo com uma amostra muito pequena, seus resultados necessitam confirmações ulteriores. Um estudo recente com crianças expostas ao citalopram ao final da gravidez verificou um risco aumentado de 4 vezes para sintomas serotoninérgicos centrais nos primeiros dias de vida em comparação com os controles^{15,16}.

Crianças

O citalopram foi utilizado em crianças e adolescentes no tratamento de depressão e de transtornos de ansiedade, tendo demonstrado eficácia e boa tolerabilidade. As doses utilizadas foram de 20 a 30 mg. Pode ocorrer sedação e insônia.

Idosos

O citalopram tem sido utilizado em pacientes idosos com depressão em doses diárias de 20 a 40 mg, apresentando ou não demência associada, tendo revelado eficácia semelhante à da mianserina e boa tolerabilidade. Os resultados foram levemente melhores nos pacientes que não apresentavam demência. O efeito colateral mais comum foi insônia¹⁷.



LABORATÓRIO

A resposta clínica parece não estar relacionada com os níveis séricos de citalopram. Resultados favoráveis foram observados com concentrações que variaram de 70 a 530 µmol/L. Em pacientes com depressão e com características endógenas, foi observada uma tendência de não se obter efeito com níveis séricos abaixo de 100 µmol/L, o que

corresponde a uma dose de 15 mg/dia. Pacientes com depressão não-endógena, entretanto, obtiveram remissão mesmo com níveis de 15 a 25 $\mu\text{mol/L}$. Não foi observada uma relação entre níveis séricos e a ocorrência de efeitos colaterais.



PRECAUÇÕES

1. Evitar a associação com IMAOs.
2. Reduzir as doses em pacientes com insuficiência renal ou hepática graves.
3. Ficar atento para sintomas de hiponatremia (confusão, letargia, mal-estar, podendo ocorrer inclusive convulsões), particularmente em pacientes idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Milne RJ, Goa K. Citalopram – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 1991; 3: 450-477.
2. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative metabolism. *Clin Pharmacokin* 1997; 32: (suppl.1):1-21.
3. Rosenberg C, Damsbo N, Fuglum E, Jacobsen LV, Horsgard S. Citalopram and imipramine in the treatment of depressive patients in general practice. A Nordic multicentre clinical study. *Int Clin Psychopharmacol* 1994 ;9 (Suppl 1):41-8
4. Feighner JP, Overo K. Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(12):824-30.
5. Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, Wade AG, Andersen M, Pedersen SF, Swart JC, Nil R. Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 2001;178:304-10.
6. Perna G, Bertani A, Caldirola D, Smeraldi E, Bellodi L. A comparison of citalopram and paroxetine in the treatment of panic disorder: a randomized, single-blind study. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34(3):85-90.
7. Lepola UM, Wade AG, Leinonen EV, Koponen HJ, Frazer J, Sjodin I, Penttinen JT, Pedersen T, Lehto HJ. A controlled, prospective, 1-year trial of citalopram in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(10):528-34.
8. Montgomery SA, Kasper S, Stein DJ, Bang Hedegaard K, Lemming OM. Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16(2):75-86.
9. Furmark T, Tillfors M, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissioti A, Langstrom B, Fredrikson M. Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(5): 425-33.
10. Stahl SM. Basic Psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (4): 5-14.

11. Koran LM, Chuong HW, Bullock KD, Smith SC. Citalopram for compulsive shopping disorder: an open-label study followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(7):793-8.

12. McElroy SL, Hudson JI, Malhotra S, Welge JA, Nelson EB, Keck PE Jr. Citalopram in the treatment of binge-eating disorder: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(7):807-13.

13. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia—a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000; 4(1): 27-35.

14. Ostrom M, Eriksson A, Thorson J e cols. Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996; 348 (3): 339-340.

15. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7):720-6.

16. Spigset O, Carieborg L, Ohman R e cols. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44 (3):285-298.

17. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eglin M. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(4):295-305.



CLOBAZAM

FRISIUM (Lab. Aventis Pharma)

- Embalagens com 20 comprimidos de 10 mg e 20 mg.

URBANIL (Lab. Aventis Pharma)

- Embalagens com 20 comprimidos de 10 e 20 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O clobazam é um benzodiazepínico com propriedades ansiolíticas e anticonvulsivantes, miorelaxantes e hipnóticas, provocando um pouco menos sedação e comprometimento motor que o diazepam. O clobazam em si tem uma meia-vida de 18 horas, mas a meia-vida do seu principal metabólito, o n-desmetilclobazam, é de 50 horas. A eliminação é predominantemente renal (90%). Liga-se às proteínas plasmáticas em 85 a 90%. Como os demais benzodiazepínicos, tem uma ampla margem de segurança¹.

Ensaios clínicos indicam que o clobazam é eficaz no tratamento da ansiedade²⁻⁴. Parece ter um efei-

to ansiolítico um pouco superior ao do diazepam. Tal efeito é obtido com doses de 30 a 80 mg diários, equivalendo aproximadamente à metade da dose do diazepam. Inicia-se com 5 mg/dia, aumentando-se a dose até 15 a 60 mg/dia. A dose máxima em ambiente hospitalar pode ser de até 120 mg/dia; porém, alguns autores sustentam que doses acima de 20 mg não aumentam a eficácia. Em pacientes idosos e em indivíduos com insuficiência renal, respiratória ou hepática, recomenda-se uma dose menor, de 10 a 15 mg/dia.

Um ensaio clínico controlado verificou a eficácia do clobazam no tratamento agudo (3 semanas) do transtorno de ansiedade generalizada, semelhante ao lorazepam. As doses utilizadas foram de 30 mg/dia⁵. Foi ainda verificada a eficácia do clobazam no tratamento dos sintomas da síndrome de abstinência ao alcoolismo na fase aguda⁶. Esses são, entretanto, estudos isolados.

O clobazam é utilizado ainda no tratamento da epilepsia, tendo sido verificada sua eficácia tanto em monoterapia, como coadjuvante no tratamento de epilepsia refratária. É eficaz em reduzir a frequência de convulsões epiléticas, principalmente na terapia refratária, tendo um rápido início de ação e boa tolerância⁷⁻¹⁴. Podem ocorrer convulsões se a retirada for abrupta, razão pela qual se recomenda uma retirada gradual. A principal desvantagem é o desenvolvimento de tolerância que ocorre em mais de 30% dos pacientes (fenômeno, aliás, imprevisível). A dose recomendada no tratamento adjunto da epilepsia é de 20 a 30 mg à noite, iniciando se possível com 10 mg. A dose média de clobazam utilizada em um estudo foi de 0,87 mg/kg por dia (faixa de 0,05 a 3,8 mg/kg por dia) em adultos, de 30 mg/dia (faixa de 2,5 a 150 mg/dia), em doses de 10 a 60 mg¹³. A dose recomendada para o tratamento da epilepsia em adultos é de 0,5 mg/kg/dia.

Estudos recentes têm revelado que o clobazam, em crianças, é tão eficiente quanto a carbamazepina e a fenitoína para epilepsias parciais, parciais com generalização posterior, e em algumas formas tônico-clônicas primárias generalizadas, sem ausência ou mioclonia. Desenvolve, entretanto, tolerância em 7,5% dos pacientes¹¹.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clobazam po-

tencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por este neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC¹⁵.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A; mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente¹⁵.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: diminuição da atenção, fadiga, impulsividade, irritabilidade, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, impulsividade, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ansiedade aguda;
- crises parciais complexas ou crises motoras focais com posterior generalização⁷;
- crises mioclônicas juvenis^{11,14};
- como fármaco coadjuvante em pacientes epiléticos refratários aos fármacos tradicionais^{8,9,13}.

Evidências incompletas:

- no tratamento agudo do transtorno de ansiedade generalizada⁵;
- síndrome de abstinência ao álcool⁶.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Hipersensibilidade aos benzodiazepínicos;
- insuficiência respiratória grave.

Relativas

- Glaucoma de ângulo fechado;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- *miastenia gravis*.



INTOXICAÇÃO

Intoxicação aguda

A intoxicação aguda é rara, pois os benzodiazepínicos têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão isolada de BZD são raros, sendo que a maioria dos casos letais usualmente está associada à ingestão de outros agentes como, por exemplo, álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição da consciência e dos reflexos, confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sangüínea.
- Empregar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).

O flumazenil (Lanexat® – 0,5 mg/amp) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se uma dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZD, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em etiologia não-benzodiazepínica da intoxicação, podendo-se optar pela realização de um *screening* de drogas na urina.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Em estudos iniciais, o uso de benzodiazepínicos na gravidez foi relacionado com a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostras desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis¹⁶.

O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com um estudo de meta-análise¹⁷.

Uma revisão recente sobre o uso de BDZs durante a gravidez concluiu que a informação disponível na atualidade é insuficiente para se determinar se os benefícios potenciais dessa classe de medicamentos, para as mães, ultrapassam os riscos para o feto. Segundo o autor, a literatura disponível sugere que é seguro se utilizar o diazepam durante a gravidez, mas não na lactação. Isso porque ele causa letargia, sedação e perda de peso nos bebês. O uso do clordiazepóxido parece ser seguro, bem como parece ser prudente se evitar o alprazolam durante a gravidez e a lactação. Recomenda-se como regra, se a prescrição do BDZs for necessária, utilizar monoterapia sempre que possível. Evitar o uso no primeiro e no terceiro trimestre, utilizar a menor dose efetiva e pelo menor tempo possível, dividindo-a em duas a três tomadas diárias como forma de evitar picos sangüíneos.

A segurança do clobazam na gravidez não está estabelecida, devendo-se evitar seu uso especialmente no primeiro trimestre e no final da gravidez. Se for indispensável, avaliar a relação risco/benefício.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que uma pessoa adulta. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária. Ingestão materna continuada e em doses altas de clobazam, no segundo e no terceiro trimestre, ocasiona sintomas neonatais (irritabilidade, tremores, diminuição do Apgar, diarreia e vômitos).

Lactação

É excretado no leite, podendo produzir sonolência, hipotonia, apatia e letargia, dificuldade de sucção e síndrome de abstinência nos bebês. Se houver necessidade do uso prolongado de altas doses de BZDs, sugerir a descontinuação do aleitamento materno.

Crianças

O clobazam tem sido utilizado no tratamento de diversas formas de epilepsia em crianças. Um estudo verificou a eficácia tanto em crises parciais como generalizadas em crianças entre 2 e 16 anos, apresentando resultados semelhantes aos observados com a carbamazepina e a fenitoína, na dose de 0,5 mg/kg de peso. Os sintomas adversos mais comuns foram: inquietude, agressividade, impulsividade, irritabilidade, isolacionismo, depressão, diminuição da atenção. Mesmo depois de 12 meses de uso, não foi observada deterioração na performance das crianças¹¹. Outros estudos confirmaram essa eficácia com doses variando de 0,05 a 3,8 mg/kg/dia.¹¹

Idosos

A metabolização dos benzodiazepínicos é de 2 a 5 vezes mais lenta em idosos e, por isso, os efeitos adversos são, em geral, mais graves. Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis em idosos é o uso excessivo de benzodiazepínicos, mesmo em pequenas doses.

Quando há comprometimento cerebral, pode facilmente ocorrer uma excitação paradoxal com o uso de BZDs. Tem-se recomendado, nesses casos, o uso preferencial de alguns benzodiazepínicos de metabolização mais rápida, como o oxazepam e o lorazepam; entretanto, a vantagem dessa recomendação não foi comprovada.



LABORATÓRIO

Os benzodiazepínicos interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Aparentemente, o clobazam compromete menos a atenção, a psicomotricidade e, conseqüentemente, a habilidade de dirigir automóveis do que outros BDZs como o lorazepam¹⁸. De qualquer forma, é prudente alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir

veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos podem ficar diminuídos.

2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade têm tendência a abusar de benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência.
6. Em pacientes com miastenia, como ocorre com os outros benzodiazepínicos, a ingestão só deve ser feita sob rigorosa vigilância médica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Clobazam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in anxiety. *Drugs* 1980; 20(3):161-78.
2. Botter PA. Single daily dose treatment of anxiety with clobazam: a double-blind study versus normal multiple-dose treatment with diazepam. *Curr Med Res Opin* 1980; 6(9):593-7
3. Rickels K, Brown AS, Cohen D, Harris H, Hurowitz A, Lindenbaum EJ, Ross HA, Weinstock R, Wiseman K, Zal M. Clobazam and diazepam in anxiety. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30(1):95-100.
4. Jacobson AF, Goldstein BJ, Dominguez RA, Steinbook RM. A placebo-controlled, double-blind comparison of clobazam and diazepam in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(8):296-300.
5. Lemoine P, Rouillon F, Pouget D. Efficacy and withdrawal of clobazam, lorazepam and buspirone in the treatment of anxiety disorders. *Encephale*. 1996; 22(6):461-7.
6. Mukherjee PK. A comparison of the efficacy and tolerability of clobazam and chlordiazepoxide in the treatment of acute withdrawal from alcohol in patients with primary alcoholism. *J Int Med Res* 1983; 11(4):205-11.
7. Robertson MM. Current status of the 1,4- and 1,5-benzodiazepines in the treatment of epilepsy: The place of clobazam. *Epilepsia* 1986; 27 Suppl 1:527-41.
8. Canadian Clobazam Cooperative Group. Clobazam in treatment of refractory epilepsy: The Canadian experience. A retrospective study. *Epilepsia* 1991; 32(3):407-16.
9. Schmidt D, Rohde M, Wolf P, Roeder-Wanner U. Clobazam for refractory focal epilepsy. A controlled trial. *Arch Neurol* 1986; 43(8):824-6.
10. Singh A, Guberman H, Boisvert D. Clobazam in long-term epilepsy treatment: sustained responders versus those developing tolerance. *Epilepsia* 1995; 36:798-803.
11. Booth F, Buckley D, Camfield C e Cols. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy – Canadian Study Group for Epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 952-959.
12. Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, Gordon K, Ronen G, Stewart J, van Mastrigt R. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. *Epilepsy Res* 1999; 33(2-3):133-43.

13. Montenegro MA, Cendes F, Noronha AL, Mory SB, Carvalho MI, Marques LH, Guerreiro CA. Efficacy of clobazam as add-on therapy in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42(4):539-42.

14. Mehndiratta MM, Krishnamurthy M, Rajesh KN, Singh G. Clobazam monotherapy in drug naive adult patients with epilepsy. *Seizure* 2003; 12(4):226-8

15. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. 1.ed. Cambridge University Press, 1997.

16. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8(6): 461-75.

17. Altschuler I I, Cohen I, Szuba MP e cols. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153: 592-606.

18. Hindmarch I, Gudgeon AC. The effects of clobazam and lorazepam on aspects of psychomotor performance and car handling ability. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Aug;10(2):145-50.



CLOMIPRAMINA

ANAFRANIL (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 drágeas de 10 e 25 mg.

ANAFRANIL SR (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos de 75 mg, de liberação lenta.

CLO (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 10, 25 e 75 mg.

CLORIDRATO DE CLOMIPRAMINA (Lab. EMS, Eugegenus-Legrand, Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 10 e 25 mg.

FENATIL (Lab. Neoquímica)

- Caixas com 20 drágeas de 10 e 25 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A clomipramina é uma amina terciária do grupo dos tricíclicos. É bem-absorvida por via oral, com alta ligação às proteínas plasmáticas (96 a 97%). No cérebro, a concentração é equivalente a 2% da concentração plasmática. É metabolizada em nível hepático, no qual origina pelo menos um metabólito ativo: a dimetilclomipramina. A meia-vida é de 21 a 31 horas, permitindo o uso de dose única diária. Sua excreção ocorre basicamente por via renal¹.

As doses, para o tratamento da depressão, variam entre 75 a 250 mg/dia. Iniciar com 25 mg/dia,

aumentando 25 mg a cada 2 ou 3 dias até atingir a dose entre 100 e 200 mg/dia em função de efeitos colaterais, peso, idade. A dose diária pode ser administrada em uma única ocasião, ao final do dia, pela manhã (em caso de provocar insônia), ou dividida em 2 a 3 vezes ao dia para maior conforto do paciente no que diz respeito aos efeitos colaterais. Caso o paciente responda, mantém-se a dose estabelecida. Sua retirada deve ser lenta. Nas depressões recorrentes, pode ser mantida por um período de 3 até 5 anos. Se, por algum motivo, houver a necessidade de uma interrupção abrupta, lembrar que é possível, embora rara, uma síndrome de retirada (irritabilidade, desconforto gástrico, insônia, ansiedade, inquietação), razão pela qual deve ser tentada uma retirada gradual de 2 ou 3 dias².

A clomipramina é eficaz no tratamento do transtorno do pânico. Entretanto, seus efeitos colaterais adversos têm feito com que muitos pacientes abandonem o tratamento, razão pela qual os ISRSs têm sido progressivamente os medicamentos preferidos nesse transtorno. Deve-se iniciar com doses de 10 mg/dia e subir muito lentamente até 75 a 150 mg/dia para evitar a síndrome da "piora inicial". Retirar lentamente após 8 a 12 meses do desaparecimento dos sintomas (bloqueio completo das crises)².

No transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), as doses utilizadas são, em geral, um pouco maiores que as utilizadas no tratamento da depressão (150 a 200 mg/dia, podendo chegar a 300 mg/dia)^{3,4}. Com essas doses elevadas, existe o risco de ocorrerem convulsões.

A clomipramina foi utilizada ainda em sua forma injetável em depressões resistentes e no transtorno obsessivo-compulsivo grave ou refratário⁵.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A clomipramina inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina. Tem também afinidade por receptores colinérgicos (ACh), adrenérgicos (α 1), histamínicos (H1) e serotoninérgicos (5HT2). O que a destaca dentre os demais antidepressivos cíclicos é sua potente ação serotoninérgica. Provoca ainda uma redução na sensibilidade dos receptores α -adrenérgicos. Em função desse perfil farmacológico, produz efeitos anticolinérgicos intensos (boca seca, visão borrada, taquicardia sinusal, constipação intestinal, retenção urinária, alterações da memória), anti-histamínicos (sedação, ga-

nho de peso) e de bloqueio α -drenérgico (hipotensão postural, tonturas, retardo na ejaculação, taquicardia reflexa). Em função de suas ações sobre o sistema serotoninérgico e sobre os receptores adrenérgicos, também produz disfunções sexuais^{1,2}.

Como os demais tricíclicos, tem efeitos antiarrítmicos, atuando como um antagonista do sódio, impedindo sua entrada nas células do miocárdio. Como consequência, ocorre um prolongamento no ECG dos intervalos PR e QT e um alargamento do complexo QRS, podendo agravar ainda mais bloqueios preexistentes.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento do apetite, boca seca, constipação, ganho de peso, ejaculação retardada, fadiga, sedação, tonturas e visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorréia, anemia, aumento do apetite, bocejos, calorões, calafrios, cefaléia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo, dor nos testículos, déficit de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, edema, ejaculação dolorosa, eosinofilia, eritema multiforme, fissura por doces, fadiga, febre, fotosensibilidade cutânea, fraqueza, galactorréia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hiperreflexia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, impotência, inquietude, insônia, leucocitose, leucopenia, náuseas, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, obstrução nasal, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, síndrome noradrenérgica precoce, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigens, virada maníaca, vômitos, xeroftalmia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior²;
- transtorno obsessivo-compulsivo^{2,3,4,5};
- transtorno obsessivo-compulsivo em crianças e adolescentes⁴;
- transtorno do pânico²;
- transtorno dismórfico corporal⁶;
- ejaculação precoce^{2,7}.

Evidências incompletas:

- enurese²;
- cataplexia²;
- dor crônica²;
- fobia social⁸.



CONTRA-INDICAÇÕES

A exemplo da maprotilina, baixa mais o limiar convulsivante que os demais antidepressivos. Aparentemente, apresenta maior efeito nas funções sexuais (p. ex., inibição da ejaculação) possivelmente devido à sua importante ação serotoninérgica e α -adrenérgica.

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio recente (3 a 4 semanas);
- glaucoma de ângulo estreito;
- bloqueio de ramo;
- prostatismo;
- íleo paralítico;
- feocromocitoma (pode induzir crises hipertensivas (Korzet e cols., 1997);
- hipersensibilidade ao fármaco.

Relativas

- Uso concomitante de IMAOs;
- outras alterações na condução cardíaca;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- quadros demenciais e de déficit cognitivo;
- convulsões.



INTOXICAÇÃO

Breve fase de excitação e inquietude, seguida de sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, alucinações, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para o coma, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueios, extra-sístoles).

As doses maiores que 1 g são geralmente tóxicas, enquanto as maiores que 2 g são potencialmente letais. A toxicidade deriva de efeitos do tipo quinidina.

É particularmente importante a possibilidade de ocorrer a chamada síndrome serotoninérgica (no uso associado com outros ISRSs, ou IMAOs, ou em pacientes debilitados e com problemas hepáticos), que se caracteriza por mioclonia, hiper-re-

flexia, sudorese, incoordenação motora, agitação, confusão e hipomania.

Manejo

- Interromper o uso da clomipramina e, dependendo da gravidade, internar o paciente em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência, do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- Evitar o uso de antipsicóticos (exceto para acentuada agitação): eles podem aumentar o estado confusional em vez de atenuá-lo.
- Induzir o vômito ou fazer lavagem gástrica se a ingestão for recente. Adicionar carvão ativado.
- Monitorar funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las. Completar o exame físico.
- Fazer exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de tricíclicos. Monitorar os níveis de eletrólitos e fazer as correções necessárias.
- Neostigmina (Prostigmina) ou fisostigmina: contra-indicada se houver coma. Seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves. Usar de 1 a 2 mg, EV lento, a cada 30 a 60 minutos; ou de 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos.
- Se houver hipotensão, permanecer em decúbito, elevando as pernas. Levantar-se lentamente.
- Se houver convulsões, usar diazepam EV.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A clomipramina é um dos antidepressivos tricíclicos mais pesquisados em trabalhos que investigam efeitos teratogênicos e perinatais e no desenvolvimento neuropsicomotor. Nenhum estudo demonstrou associação significativa entre o uso de clomipramina durante a gravidez e a ocorrência de malformações no recém-nascido ao final da gravidez. Recomenda-se, porém, sua suspensão duas semanas antes do parto⁹.

O recém-nascido cuja mãe vinha utilizando o fármaco pode apresentar dificuldade para sucção, irritabilidade, sudorese, taquipnéia, taquicardia e cianose. Podem ocorrer complicações perinatais como: irritabilidade, convulsões, hipotonia e dificuldades respiratórias⁹ (Categoria C do FDA).

Lactação

É considerado um fármaco seguro durante a lactação¹⁰.

Crianças

Os tricíclicos têm sido utilizados na infância para controle da enurese noturna e do transtorno obsessivo-compulsivo. As crianças são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotoxicos e convulsivantes de altas doses de clomipramina. Doses usuais podem ser letais.

O relato de mortes súbitas em crianças que fazem uso de tricíclicos (em especial, desipramina) faz com que se deva tomar o máximo de cuidado ao se prescrever o medicamento, principalmente em relação ao seus efeitos cardíacos.

Por essas razões, é recomendável realizar uma monitorização cuidadosa em crianças (até 16 anos), principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita.

- Fazer uma avaliação cardiológica prévia com ECG basal.
- Realizar novo ECG a cada aumento da dose e novo ECG quando for atingida a dose máxima.
- Utilizar como limites os seguintes critérios:
 - a) intervalo PR menor ou igual a 0,21 segundos;
 - b) intervalo QRS menor ou igual a 0,12 segundos ou 30% maior que o intervalo QRS do ECG basal;
 - c) intervalo QTC menor ou igual a 0,450 segundos.

Se esses limites forem ultrapassados, solicitar a consultoria de um cardiologista pediátrico.

Recomendam-se ainda medidas rotineiras da pressão arterial, levando-se em conta os seguintes critérios:

- aumento máximo de 20 batimentos por minuto;
- pressão sistólica: 130 mmHg;
- pressão diastólica: 85 mmHg.

O ajuste das doses pode ser mais difícil nos adolescentes e nas crianças do que em adultos devido a uma depuração mais rápida.

As doses iniciais são de 10 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg) conforme o peso da criança, aumentando-se a dose em 20 ou 30% a cada 4 e 5 dias; quando forem atingidas doses diárias de 3 mg/kg, deveriam ser determinadas as concentrações séricas em estado de equilíbrio (1 semana) e realizar novo ECG. Se o paciente tolera bem o medicamento e seus efeitos colaterais e se não há indícios de alterações no ECG, pode haver novo aumento de 20 a 30% da dose a cada 2 semanas, lembrando que, em cada aumento, deve ser realizada a rotina recém-descrita.

As dosagens séricas são importantes, já que parece haver correlação entre níveis acima de 250 µg/mL e ocorrência das complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução cardíaca e aumento na pressão diastólica (diferente do que ocorre no adulto, quando pode ocorrer hipotensão postural).

Idosos

Nos idosos, em princípio, a clomipramina deve ser evitada. Os maiores riscos são os de produzir hipotensão postural, retenção urinária devido à hipertrofia de próstata, estados confusionais e *delirium*, por ação anticolinérgica, pois os idosos são muito sensíveis aos efeitos colaterais, podendo ocorrer estados confusionais. A clomipramina deve ser evitada sobretudo em pacientes com algum grau de demência (Alzheimer) ou comprometimento cognitivo. Tais problemas poderão agravar-se ainda mais. Podem ocorrer ainda aumento da impulsividade e prejuízos de memória. Por esses motivos, a clomipramina não é usualmente a droga de primeira escolha para os idosos. Os maiores riscos para reações adversas ocorrem principalmente entre pacientes debilitados ou com problemas físicos.

Caso seja necessário seu uso, recomenda-se:

1. fazer uma cuidadosa avaliação de possíveis problemas cardíacos;
2. observar se não surgem problemas como hipotensão postural, taquicardia ou arritmias. Verificar a frequência cardíaca, o ECG e, eventualmente, fazer dosagens laboratoriais. Dividir a dose em várias tomadas diárias, caso haja necessidade de altas doses;
3. ficar atento a interações com outros fármacos;
4. se houver necessidade de usar um tricíclico, preferir a nortriptilina, ou então um antidepressivo do tipo ISRS;
5. recomendar que o paciente tome cuidado ao levantar-se da cama, permanecendo alguns segundos sentado, caminhando devagar no início, e sentando-se ou deitando-se caso sinta tonturas uma vez que sempre há risco de quedas por hipotensão postural e fraturas;
6. ficar atento para o agravamento de problemas cognitivos e para a ocorrência de estados confusionais.



LABORATÓRIO

A concentração plasmática considerada terapêutica está entre 200 a 250 µg/mL, embora efeitos

favoráveis ocorram, em geral, com níveis séricos entre 100 a 250 µg/mL. Para fobias, entretanto, a concentração plasmática aparentemente pode ser um pouco menor (110 a 140 µg/mL), e na síndrome do pânico não deve exceder a 140 µg/mL.

As dosagens devem ser feitas 10 a 14 horas após a última dose. O paciente deve estar em dose estável pelo menos há 5 dias. Níveis acima de 500 µg/mL podem representar risco de cardiotoxicidade ou revelar ainda um paciente com metabolização lenta.

O monitoramento da concentração plasmática dos tricíclicos deve ser feito:

- sempre que a resposta terapêutica não tenha sido adequada;
- quando há suspeita de que o paciente não esteja tomando o medicamento;
- em crianças e idosos;
- em pacientes com doenças físicas;
- quando ocorrem reações adversas graves, persistentes, ou efeitos colaterais indesejáveis (possibilidade de um metabolizador lento);
- em casos de superdose.



PRECAUÇÕES

1. Avisar o paciente de que a clomipramina pode causar hipotensão, e que é mais séria ao levantar pela manhã. Da mesma forma, lembrar que ela pode reduzir os reflexos e a atenção. Tomar cuidado com atividades que exijam reflexos rápidos (máquinas, dirigir carro).
2. Esclarecer que, em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão borrada, constipação intestinal, hipotensão postural), desaparecem ou diminuem de intensidade após 2 a 4 semanas do início do uso. Ensinar como lidar com esses efeitos.
3. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer queimaduras por fotossensibilidade.
4. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
5. Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de fármacos possível, e deixar sob os cuidados dos familiares.
6. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o fármaco e iniciar com estabilizador do humor (e antipsicótico caso necessário).

7. A clomipramina pode provocar um agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose de um antipsicótico.
8. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há preferência pela retirada prévia do fármaco, o que poderia reduzir eventuais riscos e permitiria observar melhor os efeitos das duas medidas terapêuticas.
9. Não há necessidade de suspender a clomipramina antes de anestesia.
10. Alertar o paciente de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas no tratamento de sintomas de depressão e até 3 meses no tratamento de sintomas obsessivo-compulsivos. Evitar suspender ou substituir precocemente o fármaco.
11. Evitar a utilização de doses elevadas em pacientes com história prévia de convulsões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Comprehensive textbook of psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
2. Trimble MR. Worldwide use of clomipramine. J Clin Psychiatry 1990; 5:55-8.
3. Clomipramine Collaborative Study Group: clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1991; 48(8):730-8.
4. DeVeauugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, et al. Clomipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder – a multicenter trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1992; 31(1):45-9.
5. Koran LM, Salee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatr 1997; 154(3):396-401.
6. Hollander E, Allen A, Kwon J, et al. Clomipramine vs desipramine crossover trial in body dysmorphic disorder: selective efficacy of a serotonin reuptake inhibitor in imagined ugliness. Arch Gen Psychiatry 1999; 56(11):1033-9.
7. Strassberg DS, De Gouveia Brazao CA, Rowland DL, Tan P, Slob AK. Clomipramine in the treatment of rapid ejaculation. J Sex Marital Ther 1999; 25(2):89-101.
8. Allsopp LF, Cooper GL, Poole PH. Clomipramine and diazepam in the treatment of agoraphobia and social phobia in general practice. Curr Med Res Opin 1984; 9(1):64-70.
9. Altschuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592-606.
10. Wisner KL, Peral JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. Am J Psychiatry 1996; 153(9): 1132-7.



CLONAZEPAM

CLONAZEPAM – genérico (Lab. Apotex)

- Caixas com 30 comprimidos de 2 mg.

CLONAZEPAM (Lab. União Química)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,5 e 2 mg.

CLONOTRIL (Lab. Torrent)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,5 e 2 mg.

RIVOTRIL (Lab. Roche)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 0,5 e 2 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 0,25 mg de uso sublingual;
- frascos com 20 mL – gotas, 2,5 mg/mL (1 gt = 0,1 mg).



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O clonazepam é um benzodiazepínico de alta potência, um derivado 7-nitrobenzodiazepina. É bem-absorvido por via oral. Os picos plasmáticos são atingidos em 1 a 3 horas, e a meia-vida é de 20 a 40 horas. A biodisponibilidade é superior a 80%, ligando-se bem às proteínas plasmáticas (86%). De 50 a 70% dos metabólitos são excretados pela urina e 10 a 30% pelas fezes. É metabolizado no fígado por nitro-redução e, subsequentemente, por acetilação, sendo considerado um metabólito de meia-vida intermediária¹.

A eficácia do clonazepam em reduzir os sintomas do pânico foi comprovada em inúmeros estudos. É considerado um fármaco de primeira linha no tratamento do transtorno, tanto na fase aguda como na manutenção²⁻⁴, tendo recentemente sido aprovado pelo FDA para essa finalidade. Além de ter um início de ação rápida, também atua sobre a ansiedade antecipatória. A retirada abrupta está associada com a piora dos sintomas. Por esse motivo, recomenda-se que a diminuição da dose seja gradual. Parece ainda ser útil sua associação com ISRSs para uma rápida estabilização dos sintomas. Um estudo mostrou que a associação com a sertralina durante o período de 4 semanas, no início do tratamento, foi mais eficaz do que o uso da sertralina isolada⁵. O tratamento deve ser prolongado (12 meses ou mais) e, aparentemente, não ocorre o desenvolvimento de tolerância.

O clonazepam também foi eficaz no tratamento da fobia social em comparação com placebo, tendo apresentado como principal inconveniente provocar tonturas⁶. Uma metanálise recente dos

estudos de eficácia do clonazepam no tratamento da fobia social calculou um tamanho de efeito de 0,97⁷.

Tanto no pânico como na fobia social, utilizam-se doses que variam de 1 a 6 mg/dia. Doses iguais ou superiores a 1 mg/dia são efetivas para controlar os ataques de pânico, sendo as doses de 1 a 2 mg/dia as que oferecem a melhor relação entre tolerabilidade e eficácia³. Aparentemente, o clonazepam não desenvolve tolerância, não havendo necessidade de aumentar as doses mesmo com o uso prolongado.

Estudos sugerem ainda a eficácia do clonazepam como antimaníaco⁸, podendo reduzir a necessidade da utilização de neurolépticos associados, especialmente quando a inquietude, a agitação ou a insônia são sintomas agudos graves, que não podem aguardar os efeitos de um estabilizador de humor, geralmente mais demorados. Como antimaníaco, a dose média é de 1,5 a 2,0 mg/dia, mas pode chegar até 16 mg/dia, divididos em duas doses, nos casos de controle mais difícil. Seu efeito antimaníaco, entretanto, ainda não está claramente demonstrado, pois é controverso se possui alguma ação específica na mania aguda ou se age apenas como sedativo.

De modo geral, ao se prescrever clonazepam, pode-se iniciar com 0,5 mg, duas a três vezes ao dia, com aumentos de 0,5 a 1 mg a cada 3 dias. Devido à sua meia-vida longa, pode ser administrado em duas vezes ao dia. Sua retirada deve ser gradual para evitar sintomas de abstinência. Uma dose de 0,25 mg de clonazepam equivale aproximadamente a 5 mg de diazepam. Em crianças, iniciar com doses de 0,01 a 0,03 mg/kg/dia até atingir 0,05 a 0,1 mg/kg/dia. Acima de dez anos, as doses usuais são de 1,5 a 3 mg/dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O clonazepam é um benzodiazepínico potente, usado primariamente como anticonvulsivante, que passou mais recentemente a ser utilizado nos transtornos de ansiedade em virtude de suas ações ansiolíticas.

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clonazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores,

aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro cuja entrada no neurônio é regulada por este neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente⁹.

Supõe-se ainda que atue por intermédio da serotonina, reduzindo sua utilização, regulando para mais os receptores 5HT1 e 5HT2 do córtex frontal, ação que o distinguiria dos demais BZDs, e que tem importância para o efeito antipânico.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ataxia, déficit de atenção, fadiga, sedação, tonturas, sonolência.

Menos comuns: abstinência, agitação, agressividade, alopecia, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, depressão respiratória, desinibição, despersonalização, desrealização, diarreia, diminuição do apetite, diminuição da libido, diminuição de células sanguíneas (raro), diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, explosões de raiva, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, incontinência urinária, falta de coordenação motora, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, náuseas, relaxamento muscular, retenção urinária, salivação excessiva, sudorese, taquicardia, vertigens, visão borrada, vômitos.

Obs.: Pode desencadear episódios depressivos em pacientes com história prévia de depressão.



INDICAÇÕES

Transtornos psiquiátricos

Evidências consistentes de eficácia:

- transtorno do pânico²⁻⁵;
- fobia social^{6,7}.

Evidências incompletas:

- mania aguda⁸;
- ansiedade generalizada;
- acatisia induzida por neurolépticos^{10,11};
- redução transitória dos sintomas da discinesia tardia¹²;
- insônia de pacientes com a síndrome das pernas inquietas e dos movimentos periódicos dos membros¹³;
- agitação em psicoses agudas (como adjuvante da sedação com antipsicóticos);
- excitações ou agitações esquizofrênicas;
- transtorno obsessivo-compulsivo (acompanhado de ansiedade).

Uso em problemas neurológicos:

- epilepsia psicomotora¹⁴;
- convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias ou secundárias;
- ausências típicas e atípicas (síndrome de Lennox);
- crises mioclônicas¹⁵;
- crises parciais com sintomatologia complexa;
- síndrome de West;
- neuralgia do trigêmio.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos benzodiazepínicos;
- *miastenia gravis*;
- doença de Alzheimer;
- esclerose múltipla;
- primeiro e terceiro trimestres da gravidez;
- pacientes com dependência química ou potencial de abuso.



INTOXICAÇÃO

Como outros benzodiazepínicos, o clonazepam é relativamente seguro em altas doses (ingestão de 60 mg em crianças ou 100 mg em adultos não deixou seqüelas permanentes). A letalidade da superdose aumenta com o uso combinado de outras drogas inibidoras do SNC, como álcool, barbitúricos e narcóticos. Os sinais de toxicidade incluem sedação, confusão, diminuição da frequência respiratória e perda de coordenação motora.

Manejo

- Lavagem gástrica;
- medidas de suporte da função respiratória e cardiocirculatória.

No caso de intoxicação grave, utilizar o antagonista específico, flumazenil na dose de 0,3 mg EV a cada 60 segundos até reverter o coma. Em pacientes com uso crônico de BZD, deve-se ter o cuidado para não precipitar uma síndrome de abstinência.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Em uma série de casos de 38 mulheres que utilizaram clonazepam durante a gravidez, não foi registrado nenhum caso de malformação orofacial, apnéia ou síndrome de abstinência neonatal, desregulação autonômica ou da temperatura por ocasião do nascimento. Apenas um bebê cuja mãe tomava imipramina associada ao clonazepam apresentou hipotonia¹⁶.

Um estudo do tipo caso-controle, envolvendo 38.151 mulheres, verificou que, no grupo controle – mães que tiveram os bebês sem malformações congênitas, 0,20% haviam tomado benzodiazepínicos durante a gravidez; e, no grupo das mães que tiveram bebês com malformações, 0,25% haviam ingerido, concluindo os autores que a ingestão de 5 BDZs (nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam, e clonazepam não implicou em aumento do risco para o desenvolvimento de malformações para fetos humanos¹⁷.

Uma revisão recente sobre o uso de BDZs durante a gravidez concluiu que a informação disponível na atualidade é insuficiente para determinar se os benefícios potenciais dessa classe de medicamentos para as mães ultrapassam os riscos para o feto. Segundo o autor, a literatura disponível sugere que é seguro se utilizar o diazepam durante a gravidez, mas não na lactação porque ele causa letargia, sedação e perda de peso nos bebês. O uso do clordiazepóxido parece ser seguro; deve-se evitar o alprazolam durante a gravidez e a lactação. Recomenda-se como regra, se a prescrição do BDZs for necessária, utilizar monoterapia sempre que possível. Evitar o uso no primeiro trimestre, e no terceiro, utilizar a menor dose efetiva e pelo menor tempo possível, dividindo-a em duas a três tomadas diárias como forma de evitar picos sanguíneos.

Especificamente em relação ao clonazepam, recomenda-se suspendê-lo nos três primeiros meses de gravidez caso as crises epiléticas forem leves e infrequentes e quando não existir a possibilidade de estado de mal epilético.

Como os demais BDZs, o clonazepam pode causar a chamada *Floopy Infant Syndrome*, que se caracteriza por letargia, hipotonia, hipotermia e baixa responsividade em bebês cujas mães usaram esse medicamento no último trimestre de gravidez, razão pela qual se recomenda a não-utilização no terceiro trimestre pelo menos ao seu final (Categoria C do FDA).

Lactação

É secretado no leite materno, contra-indicando-se o seu uso concomitante com a lactação.

Crianças

O clonazepam IM foi efetivo em reduzir as descargas epileptiformes em crianças com epilepsia, com injeções na dose de 0,02 mg/kg¹⁹. Também foi efetivo em reduzir a espasticidade em crianças com paralisia cerebral²⁰. Nesses dois estudos, a dose foi de 0,02. Foi utilizado ainda para tratar ansiedade (de separação) em crianças de 13 a 15 anos, na dose diária ao redor de 2 mg durante 4 semanas, tendo sido observados tontura e desinibição em algumas crianças por ocasião da suspensão²¹. Em adolescentes, foram relatados episódios de raiva e desinibição durante o uso do clonazepam.

Devido à possibilidade de ocorrência de efeitos adversos no desenvolvimento físico e mental, deve-se avaliar a relação risco/benefício do uso crônico. Em crianças, a dose inicial não deve ultrapassar 0,01 a 0,03 mg/kg/dia. Podem ocorrer facilmente distúrbios como crises de raiva, dificuldades de concentração, principalmente se houver lesão cerebral, retardo mental ou outros problemas psiquiátricos.

Idosos

A eliminação plasmática nos idosos é mais lenta, o que deve ser considerado ao se estabelecer a posologia do fármaco. Além disso, deve-se adotar a mesma cautela que se tem em relação a outros benzodiazepínicos, quando usados em pacientes dessa faixa etária, ou seja, doses menores e intervalos mais espaçados entre elas.



LABORATÓRIO

O nível sérico efetivo do clonazepam, no tratamento da epilepsia, situa-se entre 5 e 70 µg/mL (em média 55 µg/mL).

Os benzodiazepínicos interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.

O clonazepam pode diminuir as células sangüíneas, sendo, porém, um efeito raro.

O clonazepam pode elevar as provas de função hepáticas.



PRECAUÇÕES

1. A retirada abrupta, sobretudo depois do uso prolongado em doses elevadas, pode provocar síndromes de retirada. Por esse motivo a retirada do medicamento deve ser gradual. Em pacientes com epilepsia, a retirada abrupta pode provocar um aumento na intensidade e na frequência de crises convulsivas. A retirada abrupta também pode desencadear um estado de mal epilético. O clonazepam pode induzir convulsões do tipo grande mal quando coexistem várias formas de epilepsia. Associar com outros anticonvulsivantes.
2. Evitar atividades que exijam reflexos rápidos, ou executá-las com mais cuidado, pois esse fármaco pode provocar sua lentificação motora.
3. Suspender o uso no caso de iniciar eletroconvulsoterapia.
4. Evitar o uso concomitante com bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer hipotensão, diminuição do nível de consciência e da frequência respiratória.
5. Alertar para dependência química com o uso a longo prazo.
6. Absolutamente contra-indicado em *miastenia gravis*.
7. Evitar o uso em pacientes drogaditos ou alcoolistas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenblatt DJ, Miller LG, Shader RJ. Clonazepam pharmacokinetics, brain uptake, and receptor interactions. *J Clin Psychiatry* 1987; 48(10):16-19.
2. Tesar GE, Rosebaum JF, Pollack MH. e cols. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J. Clin Psychiatry* 1992; 52: 69-76.
3. Rosenbaum JF, Moroz G, Bowden CL. Clonazepam in the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a dose-response study of efficacy, safety, and discontinuance. Clonazepam Panic Disorder Dose-Response Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(5):390-400.
4. Davidson JRT, Moroz, G. Pivotal studies in panic disorder. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34: 169-174.
5. Goddard AW, Brouette T, Almai A, Jetty P, Woods SW, Charney D. Early coadministration of clonazepam with sertraline for panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58(7):681-6.

6. Davidson JR, Potts N, Richichi E, Krishnan R, Ford SM, Smith R, Wilson WH. Treatment of social phobia with clonazepam and placebo. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13(6):423-8.

7. Blanco C, Schneier FR, Schmidt A, Blanco-Jerez CR, Marshall RD, Sanchez-Lacay A, Liebowitz MR. Pharmacological treatment of social anxiety disorder: a meta-analysis. *Depress Anxiety* 2003;18(1):29-40.

8. Edwards R, Stephenson U, Flewett T. Clonazepam in acute mania: a double blind trial. *Aust N Z J Psychiatry* 1991;25(2):238-42.

9. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. Cambridge University Press, 1997.

10. Pujalte D, Bottai T, Hue B, Alric R, Pouget R, Blayac JP, Petit P. A double-blind comparison of clonazepam and placebo in the treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Clin Neuropharmacol* 1994;17(3):236-42.

11. Kutcher S, Williamson P, MacKenzie S, Marton P, Ehrlich M. Successful clonazepam treatment of neuroleptic-induced akathisia in older adolescents and young adults: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9(6):403-6

12. Thaker GK, Nguyen JA, Strauss ME, Jacobson R, Kaup BA, Tamminga CA. Clonazepam treatment of tardive dyskinesia: a practical GABA-mimetic strategy. *Am J Psychiatry* 1990;147(4): 445-51.

13. Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlars G, Prause W, Semler B, Zoghalmi A, Gruber G, Hauer C, Saletu B. Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001;11(2):153-61.

14. Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P, Kristensen O, Kohler O, Mikkelsen BO. Clonazepam (Rivotril) and carbamazepine (Tegretol) in psychomotor epilepsy: a randomized multicenter trial. *Epilepsia* 1981; 22(4):415-20.

15. Mitler MM, Browman CP, Menn SJ, Gujavarty K, Timms RM. Nocturnal myoclonus: treatment efficacy of clonazepam and temazepam. *Sleep* 1986; 9(3):385-92.

16. Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW, Blatman R, Rosenbaum JF. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother Psychosom* 2001;70(3):158-62.

17. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101(2):147-54.

18. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *J Psychiatr Serv* 2002; 53(1):39-49.

19. Dahlin M, Knutsson E, Amark P, Nergardh A. Reduction of epileptiform activity in response to low-dose clonazepam in children with epilepsy: a randomized double-blind study. *Epilepsia* 2000;41(3):308-15.

20. Dahlin M, Knutsson E, Nergardh A. Treatment of spasticity in children with low dose benzodiazepine. *J Neurol Sci* 1993;117(1-2):54-60.

21. Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33(3):372-6.



CLONIDINA

ATENSINA (Lab. Boehringer)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,1 mg, 0,15 mg e 0,20 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 0,20 mg;
- clonidina transdermal (adesivo – *patch* – comercializado no exterior).

CLONEZINA (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 30 comprimidos de 0,10, 0,15 e 0,20 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A clonidina é quase 100% absorvida após a administração por via oral, atingindo o pico de concentração plasmática em 1 a 3 horas. Distribui-se amplamente em todos os tecidos (é encontrada, inclusive, no leite materno). É metabolizada pelo fígado e excretada pelo rim. Sua meia-vida é de 6 a 24 horas em indivíduos normais, e de 20 a 40 horas em pacientes com insuficiência renal.

A clonidina tem sido utilizada em diversos transtornos mentais. Inicialmente, foi testada nos transtornos de ansiedade. Em um ensaio randomizado, contraplacebo, foi eficaz em reduzir os sintomas de ansiedade em portadores do transtorno do pânico ou de ansiedade generalizada. Entretanto, em 17% dos pacientes, houve um agravamento dos sintomas¹. Já em um outro estudo, também realizado com pacientes com transtorno do pânico, a clonidina apresentou um efeito ansiolítico transitório que não se manteve com a administração apenas por 10 semanas². Também não se mostrou eficaz em reduzir os sintomas obsessivo-compulsivos em portadores do TOC³.

Os resultados foram melhores no tratamento da síndrome de abstinência aos opiáceos. Um estudo randomizado com 62 pacientes utilizou clonidina em doses de até 0,8 mg/dia ou baclofen até 40 mg/dia, durante 14 dias, no tratamento dessa síndrome. A eficácia da clonidina foi semelhante à do baclofen embora tenha provocado mais hipotensão⁴. No tratamento da síndrome, recomenda-se utilizar 0,1 a 0,3 mg/dia em 3 vezes na fase mais aguda, e 0,1 a 0,2 mg/dia após, devendo ser aumentada gradualmente de acordo com a necessidade e a tolerância aos efeitos adversos.

No tratamento da síndrome de abstinência ao álcool, uma metanálise concluiu por sua efetividade como coadjuvante associada aos benzodiazepínicos, não recomendando o seu uso isolado⁵. Nessa condição, recomenda-se o uso de uma dose de 5 mg/kg/dia, em 3 doses diárias. Não se revelou, entretanto, efetiva em reduzir os sintomas da síndrome de abstinência aos benzodiazepínicos⁶.

A clonidina tem sido utilizada no tratamento de tiques em pacientes portadores da síndrome de Gilles de La Tourette (é uma opção, além do haloperidol e da pimozida ou risperidona). Um estudo mostrou uma eficácia semelhante à da risperidona nessa condição, e o benefício máximo foi observado depois de 4 a 6 meses de tratamento⁷. Em um outro estudo randomizado com crianças e adolescentes de 7 a 17 anos, também foi observada eficácia semelhante à da risperidona⁸. Já um estudo mais recente de metanálise concluiu que a clonidina é um fármaco com tamanho de efeito menor que o dos estimulantes, além de apresentar muitos efeitos colaterais, devendo por esse motivo ser considerado de segunda linha no tratamento do TDAH⁹. Mais recentemente, em um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, 136 crianças com TDAH e tiques associados foram tratadas com metilfenidato, clomipramina ou com a combinação de ambas e placebo. A clonidina isolada foi efetiva em reduzir tanto os tiques como a impulsividade. O estudo verificou que a combinação de ambas, entretanto, teve eficácia ainda maior¹⁰. Na síndrome de Gilles de la Tourette, recomenda-se iniciar com 0,05 mg/dia e aumentar gradualmente no decorrer de 2 a 3 semanas até um total de 0,15 a 0,30 mg/dia.

No tratamento dos sintomas da mania, tem sido utilizada entre 0,2 a 0,4 mg, 2 vezes ao dia (0,2 a 1,2 mg/dia). Entretanto, sua eficácia nesses quadros não está estabelecida¹¹.

No uso clínico da clonidina, recomenda-se o aumento gradual da dose de acordo com a tolerância aos efeitos colaterais. A interrupção do tratamento deve ser gradual, pois muito frequentemente esse fármaco causa hipertensão arterial sistêmica de rebote e síndrome de abstinência (ver "Precauções"). No exterior, existem adesivos de clonidina, que são substituídos a cada 5 dias, e que proporcionam um nível sérico mais estável e consistente do fármaco, além da maior facilidade de administração.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A clonidina é um agonista α -2-adrenérgico pré-sináptico. No SNC, provoca diminuição da atividade dos neurônios noradrenérgicos. É um anti-hipertensivo e age inibindo os centros vasomotores simpáticos.

O efeito ansiolítico parece ser mediado pela inibição de neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*. Entretanto, parece haver tolerância a tais efeitos, o que não ocorre com os efeitos anti-hipertensivos. Possui ação menos potente nos sistemas dopaminérgicos, histamínicos e colinérgicos.

Outros estudos observaram que a clonidina bloqueia a liberação do hormônio do crescimento, mesmo quando provocado pela administração do fator liberador, em portadores adultos de transtorno do pânico e fobia social, e eleva os níveis séricos de MHPG¹²⁻¹⁴. Essa resposta, entretanto, não ocorreu em crianças¹⁵.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação, dor epigástrica, hipotensão postural, sedação, sonolência.

Menos comuns: abstinência, alopecia, alteração da condução cardíaca, alteração do ECG, arritmias, bolhas, bradicardia, calorões, cefaléia, dor epigástrica, edema, edema angioneurótico, fraqueza, ganho de peso, hepatotoxicidade, hipernatremia, letargia, mialgia, náuseas, parotidite, prurido, *rash* cutâneo, salivação, sudorese, taquicardia, urticária, xeroftalmia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- síndrome de abstinência aos opiáceos⁴;
- síndrome de abstinência ao álcool associada aos benzodiazepínicos⁵;
- síndrome de Gilles de la Tourette^{6,10};
- transtorno de déficit de atenção com hiperatividade⁷⁻¹⁰;
- hipertensão.

Evidências incompletas:

- mania;
- hiperexcitação em autistas.



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Doença coronariana;
- insuficiência renal crônica (a meia-vida da clonidina pode duplicar nessa condição);
- depressão;
- gravidez;
- lactação.



INTOXICAÇÃO

Caracteriza-se por hipotensão, bradicardia e bradipnéia, arritmia, depressão respiratória, hipertensão transitória, miose, hipotermia. Podem ainda fazer parte do quadro: alteração no nível de consciência, estupor ou coma, convulsões, miose e bloqueio atrio-ventricular. Esse quadro se inicia 30 a 60 minutos depois da injeção dos comprimidos de clonidina. Também existem relatos de intoxicação em crianças que utilizam o adesivo contendo o fármaco¹⁶.

Manejo

- Internação hospitalar;
- suspensão do fármaco;
- medidas gerais, como apoio ventilatório, e específicas para hipotensão, como infusão venosa;
- nos casos graves, administrar nitroprussiato de sódio;
- combater a bradicardia com o uso de agentes inotrópicos positivos, como a dobutamina (Dobutrex® – Lilly).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Seu uso deve ser evitado durante esses períodos. É excretada no leite materno.

Crianças

A clonidina tem sido utilizada em crianças, no tratamento de tiques do Transtorno de Tourette⁷⁻¹⁰. Sua eficácia também foi verificada no tratamento dos sintomas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), particularmente a impulsividade. As doses utilizadas foram de 4 a 5 mg/kg. A clonidina foi bem-tolerada, sendo que o principal efeito adverso foi sonolência, que diminuiu após a terceira semana de uso. Tem sido sugerida como escolha em crianças com TDAH que tenham

tiques associados. Tem sido usada ainda como co-adjuvante em crianças agressivas com essa síndrome (tratadas com estimulantes).

A dose usada deve ser de 0,005 mg/dia (5 microgramas), inicialmente, com aumentos de 0,025 mg a cada 1 a 2 semanas, no decorrer de 2 a 3 semanas, até um total de 0,15 a 0,30 mg/dia.

Idosos

Deve-se ter mais cautela, uma vez que os efeitos hipotensores podem acarretar maiores consequências.



LABORATÓRIO

Não há dosagem sérica disponível para uso clínico em nosso meio. Não existem dados que apoiem a relação entre níveis séricos e resposta de redução da ansiedade.

Não causa interferência em testes laboratoriais. Registrou-se apenas uma possibilidade de provocar uma positividade do teste de Coombs.



PRECAUÇÕES

1. A maior precaução em relação a esse fármaco é que ele pode causar uma elevação dos níveis tensionais de rebote quando ocorre a suspensão abrupta do tratamento. Por isso, recomenda-se sempre uma retirada lenta e gradual.
2. Além disso, outros sintomas de abstinência podem ocorrer: irritabilidade, nervosismo, insônia, sudorese, cefaléia, desconforto abdominal, dores musculares e salivação aumentada.
3. O risco de ocorrer abstinência é maior em pacientes com história de hipertensão arterial sistêmica e naqueles que foram tratados com clonidina para fases de abstinência a opiáceos e/ou a álcool. Nesses grupos, recomenda-se especial cuidado em sua retirada, que deve ser lenta e gradual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoehn-Saric R, Merchant AF, Keyser ML, Smith VK. Effects of clonidine on anxiety disorders. Arch Gen Psychiatry 1981; 38(11):1278-82.
2. Uhde TW, Stein MB, Vittone BJ, Siever LJ, Boulenger JP, Klein E, Mellman TA. Behavioral and physiologic effects of short-term and long-term administration of clonidine in panic disorder. Arch Gen Psychiatry 1989; 46(2):170-7.
3. Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-

compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(6):420-30.

4. Ahmadi-Abhari SA, Akhondzadeh S, Assadi SM, Shabestari OL, Farzanehgan ZM, Kamlipour A. Baclofen versus clonidine in the treatment of opiates withdrawal, side-effects aspect: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther* 200; 26(1):67-71.

5. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA*. 1997;278(2):144-51.

6. Goodman WK, Charney DS, Price LH, Woods SW, Heninger GR. Ineffectiveness of clonidine in the treatment of the benzodiazepine withdrawal syndrome: report of three cases. *Am J Psychiatry* 1986; 143(7):900-3.

7. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort SI, Cohen DJ. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(4):324-8.

8. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(3):330-6.

9. Connor DF, Fletcher KE, Swanson JM. A meta-analysis of clonidine for symptoms of attention-deficit hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(12):1551-9.

10. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 2002; 58(4):527-36.

11. Giannini AJ, Pascuzzi GA, Loiselle RH, Price WA, Giannini MC. Comparison of clonidine and lithium in the treatment of mania. *Am J Psychiatry* 1986;143(12):1608-9.

12. Tancer ME, Stein MB, Black B, Uhde TW. Blunted growth hormone responses to growth hormone-releasing factor and to clonidine in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150(2):336-7.

13. Rapaport MH, Risch SC, Gillin JC, Golshan S, Janowsky DS. Blunted growth hormone response to peripheral infusion of human growth hormone-releasing factor in patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146(1):92-5.

14. Tancer ME, Stein MB, Uhde TW. Growth hormone response to intravenous clonidine in social phobia: comparison to patients with panic disorder and healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1993; 34(9):591-5.

15. Sallee FR, Richman H, Sethuraman G, Dougherty D, Sine L, Altman-Hamamdizic S. Clonidine challenge in childhood anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998; 37(6):655-62.

16. Broderick-Cantwell JJ. Case study: accidental clonidine patch overdose in attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 95-98.



CLORAZEPATO

TRANXILENE (Lab. Sanofi-Sinthélabo)

- Caixas com 20 cápsulas de 5, 10 e 15 mg de clorazepato di-potássico.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O clorazepato é rapidamente absorvido por via oral. É convertido, ainda no estômago, no seu metabólito ativo N-desmetildiazepam (nordiazepam), com meia-vida longa entre 35 e 200 horas. O volume de distribuição em voluntários sadios para o desmetildiazepam foi de 1,24 L/kg, e a meia-vida de eliminação, de 65 horas; o *clearance* total foi de 0,24 mL/min/kg. A absorção é muito rápida devido à sua lipossolubilidade. Os níveis plasmáticos máximos são alcançados em aproximadamente 1 hora após a ingestão. Já os picos plasmáticos do desmetildiazepam são atingidos somente após 6 horas. A biodisponibilidade após uma injeção EV é de 100%¹⁻³.

O clorazepato é efetivo no tratamento da ansiedade. Em um estudo, os pacientes foram tratados com doses terapêuticas de clorazepato (15 a 60 mg/dia) ou buspirona (10 a 40 mg/dia) de forma contínua por 6 meses, com eficácia semelhante. A interrupção abrupta provocou sintomas de retirada nos pacientes que utilizavam clorazepato, mas não a buspirona⁴. Pode ser administrado à noite em doses de 20 a 30 mg. No tratamento da ansiedade, utilizam-se doses de 15 a 60 mg/dia⁵. A dose média é de 30 mg/dia.

O clonazepam tem sido usado ainda como anti-epilético coadjuvante, tendo se revelado efetivo, bem-tolerado, e preferido ao fenobarbital pelos pacientes⁶. Foi utilizado ainda na ansiedade prévia à realização de cirurgia: 50 mg à noite e 25 mg pela manhã⁷.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clorazepato potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA. A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando

a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por este neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC^{8,9}.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente^{9,9}.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, tremores, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ansiedade^{4,5};
- convulsões parciais complexas, como coadjuvante⁶.

Evidências incompletas:

- como ansiolítico no pré-operatório⁷.



CONTRA-INDICAÇÕES

- *Miastenia gravis*;
- hepatopatia grave;
- nefropatia grave;
- insuficiência respiratória grave;
- alergia ao fármaco.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os benzodiazepínicos têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de benzodiazepínicos, na maioria dos casos, ocorrem quando houve uso associado de outras substâncias, como álcool, antidepressivos tricíclicos ou barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Realizar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Fazer esvaziamento gástrico se o paciente for atendido imediatamente após a ingestão.

O flumazenil (Lanexat[®]) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica e, nesse caso, pode ser útil o uso de *screening* urinário para detecção de drogas.

Obs.: Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso de benzodiazepínicos na gravidez ficou, na literatura, relacionado com a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino. Mas as grandes diferenças metodológicas dos estudos iniciais e das amostras envolvidas (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis¹⁰. O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com recente estudo de metanálise¹².

Não ficou comprovado o efeito teratogênico do clorazepato em fetos de mães expostas ao fármaco no primeiro trimestre de gestação. Seu fa-

bricante, entretanto, recomenda não utilizá-lo nesse período. O uso crônico, pela mãe, durante a gravidez, pode provocar sintomas de abstinência no bebê, depressão neonatal, sucção pobre, perda de peso, hipotonia e sedação.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são menos capazes de metabolizá-los do que um adulto.

Lactação

É excretado no leite materno. Pode produzir sonolência, hipotonia, apatia, letargia, dificuldade de sucção e síndrome de retirada nos bebês.

Crianças

As crianças, em geral, são como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais do clorazepato, devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hiperpínicas.

Idosos

Por sua meia-vida longa, com metabólitos ativos e tendência à acumulação, persiste 2 vezes mais no idoso do que no jovem. Esse efeito pode ser benéfico, pois permite a utilização de uma única dose diária nos idosos, que tendem a esquecer ou que estão usando vários fármacos em horários diferentes. Por outro lado, pelo mesmo mecanismo, pode ocorrer toxicidade (ataxia, tonturas, sedação, confusão), levando a quedas.



LABORATÓRIO

Os benzodiazepínicos interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos com o clorazepato; um estudo duplo-cego, randomizado avaliou o desempenho de 24 sujeitos saudáveis em comparação com placebo 45 minutos após a ingestão de 15 mg de clorazepato. Observou-se uma redução estatisticamente significativa da atenção e do tempo de reação nos indivíduos que haviam ingerido o medicamento em comparação com placebo¹².

2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade têm tendência a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência (semelhante aos outros benzodiazepínicos).
6. Deve-se utilizar com cuidado em pacientes com insuficiência renal, insuficiência hepática, *miastenia gravis* ou outras doenças neuromusculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lader MH, Curry S, Baker WJ. Physiological and psychological effects of clorazepate in man. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9(1):83-90.
2. Shader RI, Pary RJ, Harmatz JS, Allison S, Locniskar A, Greenblatt DJ. Plasma concentrations and clinical effects after single oral doses of prazepam, clorazepate, and diazepam. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(10):411-3.
3. Ochs HR, Steinhaus E, Locniskar A, Knuchel M, Greenblatt DJ. Desmethyldiazepam kinetics after intravenous, intramuscular, and oral administration of clorazepate dipotassium. *Klin Wochenschr.* 1982; 60(8):411-5.
4. Rickels K, Schweizer E, Csanalosi I, Case WG, Chung H. Long-term treatment of anxiety and risk of withdrawal. Prospective comparison of clorazepate and buspirone. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45(5):444-50.
5. Wallis TD, Valle-Jones JC, Craven JR, Hanks GW, Stonier PD. Single daily dose treatment of anxiety with clobazam or dipotassium clorazepate. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7 Suppl 1:123S-127S.
6. Wilensky AJ, Ojemann LM, Temkin NR, Troupin AS, Dodrill CB. Clorazepate and phenobarbital as antiepileptic drugs: a double-blind study. *Neurology* 1981; 31(10):1271-6.
7. Kretz FJ, Gonzales I, Peidersky P. Oral premedication with clorazepate dipotassium. Comparison with oral premedication with flunitrazepam and intramuscular premedication with promethazine, pethidine and atropine in adults. *Anaesthesist* 1993; 42(1):15-22.
8. Haefely W. The biological basis of benzodiazepine actions. *J of Psychoact Drugs* 1983; 15:19-39.
9. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 1997, Cap. 7.
10. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8, (6):461-75.
11. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP. E Cols. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.
12. Moodley P, Golombok S, Lader M. Effects of clorazepate dipotassium and placebo on psychomotor skills. *Percept Mot Skills* 1985; 61(3 Pt 2):1121-2.



CLORDIAZEPÓXIDO

LIMBITROL (Lab. ICN)

- Caixas com 20 cápsulas com 5 mg de clordiazepóxido e 12,5 mg de amitriptilina.

PSICOSEDIN (Lab. Farmasa)

- Caixas com 20 comprimidos de 10 e 25 mg;
- injetável: embalagens com 25 frascos-ampola de 100 mg, acompanhadas por ampola de 2 mL de solvente para uso exclusivamente IM.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O clordiazepóxido foi o primeiro derivado benzodiazepínico disponível para uso clínico, tendo sido lançado no mercado em 1959. Juntamente com o diazepam, foi um dos sedativos mais prescritos em todo o mundo nas décadas de 60 e 70. Além de ansiolítico, é anticonvulsivante e relaxante muscular. É rápida e integralmente absorvido por via oral. A injeção IM é dolorosa, e a absorção por essa via é lenta e errática. A meia-vida de eliminação em indivíduos saudáveis, após uma única dose, se situa entre 5 a 30 horas, entre intermediária e longa. O pico plasmático é atingido entre 1 a 5 horas após administração oral. O volume de distribuição varia de 0,25 a 0,50 litros/kg. É metabolizado no fígado (oxidação e no final glicuronidação) com vários metabólitos ativos: demoxepam, desmetilclordiazepóxido (possui meia-vida de eliminação longa superior a 100 horas), desmetildiazepam e oxazepam. A excreção é de 60% na urina e de 10 a 20% nas fezes. O *clearance* do clordiazepóxido é reduzido, e a meia-vida é prolongada em idosos, em pacientes com cirrose e naqueles que estejam recebendo concomitantemente terapia pelo disulfiram¹.

Como o primeiro benzodiazepínico sintetizado, durante um bom tempo o clordiazepóxido foi utilizado como ansiolítico. Na atualidade, juntamente com o diazepam e o lorazepam (injetável), é um dos fármacos de escolha para o tratamento da síndrome de abstinência ao álcool e aos benzodiazepínicos e, eventualmente, na síndrome de retirada de opiáceos²⁻⁴.

O manejo farmacológico do alcoolismo é apenas uma parte do tratamento, tanto da dependência como da retirada do álcool. Nesta última situação, quando o paciente tem possibilidade de apresen-

tar síndrome de abstinência, é recomendável que seja feita em ambiente hospitalar, que inclui ainda medidas como prover um ambiente calmo e com poucos estímulos, atenção a eventuais desequilíbrios eletrolíticos e reposição de fluidos, tratamento de co-morbidades médicas, cirúrgicas ou psiquiátricas e encaminhamento para tratamento psicossocial e médico. Uma vez tratada a síndrome de abstinência, o foco deve ser a prevenção de recaídas. Podem ser utilizadas medidas farmacológicas e intervenções psicossociais. O disulfiram pode ser útil em pacientes altamente motivados e que aderem ao tratamento. A naltrexona pode ser útil para uma população mais ampla de pacientes dependentes do álcool. Como intervenção psicossocial, além de apoio, manejo da família, pode ser incluída a terapia cognitivo-comportamental com o foco na prevenção de recaídas^{5,6}.

A síndrome de abstinência ao álcool pode se manifestar sob a forma de náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza, tremores, sudorese, taquicardia, hipertensão, agitação, *delirium* alucinações, convulsões, podendo sobrevir inclusive óbito. Os sintomas iniciam cerca de 6 horas após a interrupção do álcool. O clordiazepóxido, juntamente com o diazepam e o lorazepam, é uma das alternativas para o seu tratamento, particularmente em pacientes com história de convulsões, *delirium tremens* ou que possam vir a apresentar algum desses problemas^{5,6}.

Para o tratamento da síndrome de abstinência ao álcool, é prescrita a dose inicial de até 25 mg de 2 em 2 horas se acordado, suspendendo-se as doses nos horários em que o paciente estiver sedado. Um estudo mostrou que a eficácia de um regime de administração flexível, isto é, de acordo com o aparecimento dos sintomas, foi tão eficaz como a administração de uma dose fixa de 100 mg/dia, com a vantagem de se utilizar uma quantidade bem menor do medicamento.

Após as primeiras 24 horas, nas quais já definimos a dose total recebida em um dia, podemos iniciar a retirada gradual de 10% do total a cada dia até o término do período de desintoxicação que, no geral, dura em torno de 7 a 10 dias. Os sintomas de privação variam quanto à intensidade, dependendo basicamente da quantidade diária de ingestão de álcool, bem como do estado geral do paciente. Em mulheres, os sintomas de abstinência são mais frequentes e mais intensos, o que pode levar a um aumento da dose do benzodiazepínico utilizada e da duração do período de desintoxicação.

O clordiazepóxido pode ser empregado ainda no tratamento das síndromes de retirada de benzodiazepínicos em pacientes dependentes destes medicamentos. Nesses casos, deve-se substituir o benzodiazepínico que estava sendo usado (se este for de curta meia-vida) pelo clordiazepóxido, em doses equivalentes, procedendo-se posteriormente à retirada lenta e gradual da mesma forma que a descrita para o álcool.

No passado, foi bastante utilizada uma combinação de clordiazepóxido e amitriptilina no tratamento da depressão⁷⁻⁹. Entretanto, a maioria desses estudos foram realizados utilizando baixas doses do antidepressivo em pacientes com depressão leve ou moderada e não incluíam um grupo utilizando placebo. Além disso, com a combinação, torna-se difícil o uso de doses do antidepressivo (amitriptilina) em níveis terapêuticos recomendados; e muitas vezes a associação de um benzodiazepínico pode agravar quadros depressivos.

No uso clínico do clordiazepóxido, como ansiolítico, as doses variam de 10 a 150 mg/dia. A dose ansiolítica habitual é de 10 mg, 3 ou 4 vezes ao dia. Pode ser aumentada até 150 mg/dia em casos de ansiedade intensa. Em crianças, devem-se utilizar doses de 5 a 20 mg/dia divididas em várias tomadas diárias.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O clordiazepóxido potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por este neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente^{10,11}.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, tremores, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- síndrome de abstinência ao álcool^{2,3};
- síndrome de abstinência de benzodiazepínicos;
- ansiedade aguda situacional.

Evidências incompletas:

- tremor essencial senil ou familiar.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Glaucoma de ângulo fechado;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- *miastenia gravis*;
- porfiria (pode ser exacerbada com o clordiazepóxido).



INTOXICAÇÃO

Intoxicação aguda

O clordiazepóxido, como os demais diazepínicos, apresentam uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão dessa classe de fármacos isoladamente são raros, sendo que

na maioria ocorreram em consequência da ingestão associada a outros agentes, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Empregar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Realizar esvaziamento gástrico se o paciente for atendido logo após a ingestão do medicamento.
- Se o paciente está em coma, o uso de flumazenil (Lanexat®) pode ser de auxílio no tratamento e no diagnóstico diferencial. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil solicitar um *screening* urinário para detecção de outras substâncias.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O clordiazepóxido cruza a barreira placentária e aumenta o risco de malformações se ingerido no primeiro trimestre. O uso crônico durante a gravidez pode determinar uma síndrome de abstinência no recém-nascido (irritabilidade, tremores, diarreia e vômitos).

Lactação

O clordiazepóxido é excretado no leite materno, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Seu uso durante a amamentação pode provocar sedação, dificuldades de sucção e perda de peso. Se houver necessidade de uso prolongado e em altas doses, sugerir a descontinuação do aleitamento natural.

Crianças

Se for necessário seu uso em crianças, usar em doses menores (5 a 20 mg/dia, divididas).

Idosos

Como possui meia-vida mais longa, deveria ser evitado o máximo possível e, se necessária, usado em doses menores e com muita cautela em idosos, nos quais pode produzir sedação diurna, ata-

xia, confusão, podendo acarretar quedas. Sempre que houver necessidade, utilizar BDZs de meia-vida curta (lorazepam, oxazepam, alprazolam). Lorazepam injetável seria a escolha racional para o tratamento de síndromes de abstinência em pacientes idosos ou com cirrose hepática¹².



LABORATÓRIO

Sua dosagem não é realizada de rotina.

Os benzodiazepínicos interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou ao operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos com o clordiazepóxido.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade têm tendência a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes além do período de desintoxicação (alcoolistas).
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. No uso parenteral, o paciente deve ficar sob observação durante 3 a 8 horas no mínimo. Administração EV rápida pode produzir apnéia, hipotensão, bradicardia. Injeção intra-arterial inadvertida pode produzir arterioespasmo e gangrena.
6. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência (semelhante à abstinência que ocorre com o diazepam).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenblatt DJ, Shader RI, MacLeod SM, Sellers EM. Clinical pharmacokinetics of chlorthalidopoxide. Clin Pharmacokinet 1978;3(5):381-94.
2. Golbert TM, Sanz CJ, Rose HD, Leitschuh TH. Comparative evaluation of treatments of alcohol withdrawal syndromes. JAMA 1967;201(2):99-102.
3. Radouco-Thomas S, Garcin F, Guay D, Marquis PA, Chabot F, Huot J, Chawla S, Forest JC, Martin S, Stewart G, et al. Double blind study on the efficacy and safety of tetrabamate and chlorthalidopoxide in the treatment of the acute alcohol withdrawal syndrome. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1989;13(1-2):55-75.

4. Drummond DC, Turkington D, Rahman MZ, Mullin PJ, Jackson P. Chlordiazepoxide vs. methadone in opiate withdrawal: a preliminary double blind trial. *Drug Alcohol Depend* 1989;23(1):63-71.

5. Saitz R, Mayo-Smith MF, Roberts MS, Redmond HA, Bernard DR, Calkins DR. Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial. *JAMA* 1994; 272(7):519-23.

6. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. *Med Clin North Am* 1997;81(4):881-907.

7. Feighner JP, Brauzer B, Gelenberg AJ, Gomez E, Kiev A, Kurland ML, Weiss BL. A placebo-controlled multicenter trial of Limbitrol versus its components (amitriptyline and chlordiazepoxide) in the symptomatic treatment of depressive illness. *Psychopharmacology* 1979;61(2):217-25.

8. James RT, Dean BC. Comparison of limbitrol (chlordiazepoxide/amitriptyline) and amitriptyline alone as a single night-time dose for the treatment of depression with anxiety. *J Int Med Res* 1985;13(2):84-7.

9. James RT, Dean BC. A comparison of a single night-time and a divided daily dosage regimen of a chlordiazepoxide/amitriptyline combination. *Curr Med Res Opin* 1980;6(8):573-5.

10. Haefely W. The biological basis of benzodiazepine actions. *J of Psychoact Drugs* 1983; 15: (1/2): 19-39.

11. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 1997, Cap. 7.

12. Peppers MP. Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy* 1996;16(1):49-57.



CLORPROMAZINA

AMPLICIL (Lab. Aventis-Pharma)

- Caixas de 20 comprimidos de 25 e 100 mg;
- caixas com 5 ampolas de 5 mL com 25 mg;
- frascos de 20 mL para uso em gotas (1 gota = 1 mg).

CLORPROMAZ (Lab. União Química)

- Caixas de 100 comprimidos de 100 mg.

CLORPROMAZINA (Lab. Vital Brasil)

- Caixas com 20 envelopes de 10 comprimidos de 25 e 100 mg;
- caixas com 50 ampolas de 5 mL com 25 mg.

LONGACTIL (Lab. Cristália)

- Embalagens com 200 comprimidos de 25 e 100 mg;
- embalagens com 10 frascos de 20 mL para uso em gotas (1 gota = 1 mg).



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A clorpromazina é bem-absorvida tanto por via oral quanto parenteral. As formas parenterais são absorvidas mais rapidamente, atingindo picos plasmáticos em 30 a 60 minutos. Dentre as formas de ingestão por via oral, as líquidas são mais rapidamente absorvidas que os comprimidos. Os picos plasmáticos ocorrem 1 a 4 horas após a administração por via oral. Fatores como alimentos, café, cigarro e antiácidos podem interferir na absorção gastrointestinal. Possui forte ligação com proteínas plasmáticas (95 a 98%)¹.

Distribui-se por todos os tecidos e possui metabolismo hepático complexo (mais de 100 metabólitos, alguns tendo significativa atividade farmacológica). É metabolizada principalmente pela enzima 2D6 do sistema enzimático CYP-450. Após a metabolização, a clorpromazina e seus metabólitos são excretados na urina e nas fezes. Sua meia-vida tem cerca de 24 horas, e o equilíbrio dos níveis plasmáticos é alcançado em 2 a 5 dias de tratamento¹.

As doses médias variam de 400 a 800 mg/dia, e as doses terapêuticas de 50 a 1.200 mg/dia. O aumento da dose deve ser gradual, até o controle da sintomatologia psicótica. A posologia diária deve ser fracionada em 2 a 3 doses, no início do tratamento, para atenuar os possíveis efeitos colaterais. Após, a meia-vida longa desse fármaco permite o uso de dose única diária. Em pacientes com baixo peso, ou com doença renal ou hepática, recomenda-se iniciar com doses diárias menores¹.

A clorpromazina foi o primeiro medicamento que se revelou eficaz em reduzir ou eliminar sintomas psicóticos ainda no início da década de 50, provocando o que veio a ser considerada por muitos uma revolução no tratamento de doentes mentais. Desde então, sua eficácia foi comprovada no tratamento dos sintomas psicóticos que ocorrem em diversos transtornos como esquizofrenia, psicose breve, mania aguda (com sintomas psicóticos), depressão grave, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, agitação em pacientes com retardo mental e até mesmo psicose na infância.

Na esquizofrenia, a terapia de manutenção, depois de um surto, reduz acentuadamente os riscos de recaída nos próximos 12 meses. Esse benefício pode ser obtido com doses de 300 a 600 mg/dia, e em 50% dos pacientes com doses superiores a 300 mg/dia. Doses acima de 600 mg/dia não

parecem ser mais efetivas, e abaixo de 150 mg/dia estão relacionadas com altos índices de recaídas².



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Postula-se que a ação terapêutica deva-se ao bloqueio dopaminérgico dos sistemas mesolímbico e mesofrontal, embora a clorpromazina exerça forte bloqueio em todos os subtipos de receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3 e D4)³.

A clorpromazina pertence ao grupo das fenotiazinas alifáticas e é considerada um antipsicótico de baixa potência. É interessante lembrar que a potência do antipsicótico correlaciona-se à dose necessária para o bloqueio D2 e não à eficácia clínica³.

Os efeitos colaterais extrapiramidais da clorpromazina devem-se à ação de bloqueio D2 no sistema nigro-estriatal e são de menor intensidade quando comparados aos causados pelos antipsicóticos de alta potência, como o haloperidol³.

A clorpromazina age, também, em outros receptores como os muscarínicos, histamínicos, noradrenérgicos e serotoninérgicos. Seu forte bloqueio nos receptores α -1 adrenérgicos e histaminérgicos é responsável pelos frequentes efeitos colaterais de hipotensão ortostática, taquicardia reflexa, sedação, sonolência e ganho de peso. O bloqueio de receptores colinérgicos (muscarínicos) também é importante, tornando também frequentes os efeitos anticolinérgicos durante seu uso⁴.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento do apetite, boca seca, constipação, aumento dos níveis séricos de prolactina, ganho de peso, hipotensão postural, sedação, sonolência, taquicardia, tonturas⁵.

Menos comuns: abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração na função hepática, amenorréia, anemia aplástica, anemia hemolítica, anorexia, anorgasmia, ataxia, aumento transitório de enzimas hepáticas, catarata estelar, convulsão, colite necrotizante, coriza, crises oculogíras, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, depósitos pigmentares na córnea e na conjuntiva, descoloração da pele, desregulação da tempera-

tura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ejaculação retardada, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leuopenia, parkinsonismo, pesadelos, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retinopatia pigmentar, rigidez muscular, salivação, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, sonhos bizarros, sono agitado, torcicolo, tremores finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada⁵.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- na esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção);
- na mania aguda grave com sintomas psicóticos, como co-adjuvante dos estabilizadores do humor;
- depressão psicótica, com antidepressivos;
- transtorno esquizoafetivo;
- transtorno delirante;
- psicoses breves;
- agitação em pacientes com retardo mental;
- psicoses na infância^{5,6}.

Evidências incompletas:

- transtorno da personalidade *borderline* ou esquizotípico (em baixas doses);
- quadros graves de transtorno obsessivo-compulsivo, como adjuvante.

Usos não-psiquiátricos:

- soluços intratáveis;
- náuseas e vômitos;
- anestesia e analgesia;
- porfiria;
- coréia de Huntington^{5,6}.



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Hipersensibilidade a derivados fenotiazínicos;
- antecedentes de discrasias sangüíneas;
- estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- transtornos convulsivos;
- doença cardiovascular grave^{5,6}.



INTOXICAÇÃO

Pode ocorrer depressão do SNC (sonolência e até coma), hipotensão, sintomas extrapiramidais, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paralítico e arritmias cardíacas⁵.

Deve-se diferenciar esse quadro da síndrome neuroléptica maligna ou de tentativas de suicídio e investigar se houve associação com outros depressores do SNC⁵.

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático:

- lavagem gástrica (no período inicial);
- não provocar vômitos (risco de aspiração);
- manter vias aéreas permeáveis;
- em caso de sintomas extrapiramidais graves, usar antiparkinsonianos (com precaução)⁵.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Em relação aos efeitos teratogênicos, a doença psicótica *per se* é um fator de risco para malformações congênitas, e a exposição pré-natal a fenotiazinas, como a clorpromazina, confere um risco adicional, embora pequeno (0,4%). Contudo, nenhuma malformação orgânica específica associada ao uso de clorpromazina foi consistentemente identificada⁷.

Em geral, evita-se o uso de qualquer fármaco durante o primeiro trimestre da gravidez, mas deve-se avaliar o risco do medicamento para o feto, comparado ao perigo de uma mãe psicótica.

Lactação

Sabe-se que todos os psicotrópicos são secretados no leite materno, mas os dados sobre as quantidades e sobre os efeitos subseqüentes dessa exposição no crescimento e no desenvolvimento infantis são muito limitados⁸.

Como a clorpromazina é secretada no leite materno, desconhecendo-se seus efeitos sobre o desenvolvimento da criança, e como os antipsicóticos são geralmente usados em casos de doenças mentais graves, aconselha-se que as mães não amamentem durante seu uso.

Crianças

Os antipsicóticos são usados para sintomas-alvo, tais como agitação psicomotora, agressividade, ti-

ques, movimentos estereotipados, delírios e alucinações em crianças com transtornos globais do desenvolvimento. Como as crianças podem ter dificuldades de verbalizar, deve-se estar mais atento aos efeitos colaterais e adversos. As doses utilizadas em crianças variam de 3 a 6 mg/kg/dia. Em função da sedação e das possíveis alterações cognitivas causadas pelos efeitos anticolinérgicos, a clorpromazina não é usada preferencialmente em crianças.

Idosos

A clorpromazina deve ser usada com muita cautela em idosos devido a seus efeitos anticolinérgicos e hipotensores.

A clorpromazina deve ser iniciada com doses baixas, de 10 a 25 mg/dia, e aumentada lentamente se for necessário. Usam-se sempre doses menores (metade a um terço das doses usuais para adultos jovens) em função do metabolismo hepático mais lento e da maior sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos e antidopaminérgicos.



PRECAUÇÕES

1. Pode ocasionar falso-positivos para testes de gravidez e para fenilcetonina urinária.
2. Interfere nos exames de dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção ACTH (diminui).
3. No eletrocardiograma, pode aumentar o intervalo QT, deprimir o segmento ST, podendo ainda ocorrer alterações na condução AV.
4. Sugere-se a realização de hemograma completo, provas de função hepática e ECG em homens acima de 30 e em mulheres com mais de 40 anos.
5. Ficar atento quanto a sinais de alteração na crase sangüínea (agranulocitose e leucopenia), tais como febre, dor de garganta, solicitando hemograma completo.
6. Em pacientes epiléticos, há maior risco de piora das crises convulsivas. Também há perigo na interação da clorpromazina com anti-convulsivantes.
7. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazinas, já que um terço desses tumores são prolactino-dependentes.
8. Cuidar o risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
9. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
10. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos.

11. Caso seja realizada ECT, é aconselhável retirar o fármaco anteriormente. Entretanto, em pacientes muito agitados, pode ser mantido.
12. Ficar atento quanto à exposição ao sol pelo perigo de entermação e fotossensibilidade.
13. Injeções devem ser dadas no glúteo, profundamente, solicitando-se ao paciente que permaneça deitado por pelo menos 30 minutos.
14. A clorpromazina líquida não deve ser misturada com café, chá, suco de maçã, refrigerantes do grupo das "colas", cerveja sem álcool ou citrato de lítio.
15. Lembrar que possíveis efeitos colaterais oculares são dose-dependentes; por isso, evitar seu uso em altas doses (superiores a 1.200 mg/dia).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3^o ed. 1997; Am Psychiatric Press, Washington DC.
2. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003; 349(18):1738-49.
3. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological basis of therapeutics, 9^o ed. 1996; 18: 399-430. McGraw-Hill, New York, USA.
4. Stahl SM. Essencial Psychopharmacology 2^a ed. 2000; Cambridge University Press.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161(2 Suppl):1-56.
6. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs 12 ed. 2002; Hogrefe & Huber Publishers.
7. Altshuler LL, Cohen L, Szuba M. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592-606.
8. Llewellyn A, Stowe, Z.N. Psychotropic medications in lactation. J Clin Psychiatry 1998; 59(2): 41-52.



CLOXAZOLAM

CLOXAZOLAN (Lab. Eurofarma e Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos de 1,2 e 4 mg.

CLOZAL (Lab. Luitiyold-Sankyo)

- Embalagens com 20 comprimidos de 1 e 2 mg.

ELUM (Lab. Farmasa)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 ou 2 mg.

EUTONIS (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 20 comprimidos de 1,2 e 4 mg.

OLCADIL (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 1, 2 ou 4 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O cloxazolam é um benzodiazepínico tetracíclico com um anel oxazólico adicional que o diferencia dos demais benzodiazepínicos (tricíclicos). É 2 vezes mais potente que o diazepam, embora aparentemente apresente uma ação depressora menor sobre o SNC. É lipofílico e, por isso, sua absorção e seu início de ação são rápidos: o pico de concentração sérica é atingido em 1 hora (15 a 30 minutos em crianças). Sua meia-vida é longa: 20 a 90 horas (em média, 40 horas), podendo ser administrado em dose única. É metabolizado no fígado, e seus metabólitos também são ativos. Em geral, atinge-se o equilíbrio dos níveis plasmáticos em 1 ou 2 semanas, período após o qual pode-se avaliar se a dose deve ser aumentada ou diminuída.^{1,2}

A eficácia do cloxazolam tem sido estabelecida no tratamento dos estados ansiosos.³ Um estudo controlado, de 4 semanas de duração, com mais de 800 pacientes, comparou a eficácia do cloxazolam em relação ao bromazepam na redução dos sintomas de ansiedade. Foi observado um efeito sedativo semelhante entre ambos, além de um efeito superior do cloxazolam em relação à ansiedade psicológica e somática, na redução de sintomas depressivos, e um menor efeito como relaxante muscular⁴.

As doses diárias variam de 1 a 12 mg, em média 4 a 8 mg, podendo, se necessário, utilizar até 16 mg por dia. Inicia-se usualmente com 1 a 6 mg à noite, dependendo da intensidade do quadro, e aumenta-se progressivamente quando necessário. Em geral, o uso deve ser breve, em média de 2 a 3 semanas; no máximo 8 semanas quando a ansiedade está relacionada a estressores, sendo mais prolongada na ansiedade generalizada (4 a 6 meses).

Em 3 a 4 dias, em geral, estabelece-se uma tolerância aos efeitos sedativos (sonolência, apatia, fraqueza e fadiga), permanecendo os ansiolíticos. A retirada deve ser lenta após uso prolongado para evitar a síndrome de abstinência.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O cloxazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmis-

sor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por este neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.⁵

Possui um efeito anticonvulsivante maior que o diazepam, produzindo menos ataxia e relaxamento muscular.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: abstinência, agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, ataxia, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, cefaléia, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, excitação, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tremores, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- no tratamento da ansiedade^{3,4}.

Evidências incompletas:

- distúrbios do sono;
- como pré-anestésico.



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Glaucoma de ângulo fechado;
- insuficiência hepática ou renal;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- *miastenia gravis*;
- doença de Alzheimer.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de benzodiazepínicos isoladamente são raros, sendo que a maioria dos casos letais de intoxicação usualmente está associada à ingestão de outros agentes, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Empregar esvaziamento gástrico, o qual pode ser útil.

O flumazenil (Lanexat[®]) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a solicitação de *screening* urinário para detecção de outras drogas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre da gravidez ficou, na literatura, associado a um possível aumento da incidência de fenda palatina e lábio leporino no feto, embora atualmente se

considere que o risco de ocorrência de tais malformações seja bem menor do que o estimado anteriormente. Antes de prescrever um BDZ durante a gravidez, deve ser levada em conta a relação entre o risco e o benefício do seu uso, especialmente no primeiro e no terceiro trimestre, compartilhando essa decisão com a paciente. A literatura disponível até o momento sugere que é seguro o uso do diazepam, bem como o clordiazepóxido durante a gravidez, com a recomendação de se utilizar pelo menor tempo necessário, na menor dose possível, e evitando-se o uso no primeiro e no terceiro trimestre. Altos picos de concentração devem ser evitados dividindo-se a dose em várias tomadas.

Como não se tem experiência com o cloxazolam, é recomendável não utilizá-lo durante a gravidez, sobretudo no primeiro trimestre.

Lactação

Seu uso não é recomendado durante a lactação.

Crianças

Sua segurança e eficácia não foram determinadas nesse grupo de pacientes.

Idosos

A metabolização dos benzodiazepínicos é 2 a 5 vezes mais lenta em idosos e, por isso, em geral, os efeitos adversos são mais graves (ataxia, tonturas e sedação intensa). Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis em idosos é o uso excessivo de benzodiazepínicos, mesmo em pequenas doses.

Quando há comprometimento cerebral, pode facilmente ocorrer uma excitação paradoxal com o uso de alguns benzodiazepínicos. Tem-se recomendado, em idosos, o uso preferencial de benzodiazepínicos 3-hidroxi (de metabolização mais rápida, como o oxazepam e o lorazepam), mas a vantagem dessa recomendação não foi comprovada.



LABORATÓRIO

Os BZDs interferem na captação do Iodo 123 e do Iodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos.

2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade tendem a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. Após o uso crônico, retirá-lo lentamente (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência ou rebote da ansiedade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavene D, Abriol C, Guerret M, Kiechel JR, Lallemand A, Rulliere R Pharmacokinetics of cloxazolam in man, after single and multiple oral doses. *Therapie* 1980; 35(4):533-43.
2. Versiani M. Cloxazolam – revisão bibliográfica. Monografia do Laboratório Luitpold Sankyo – Barueri, 1985/97.
3. Piedade RAM, Sougey EB, Almeida FJB e cols. Estudo da eficácia do cloxazolam versus placebo na terapia dos estados ansiosos. *J Bras Psiq* 1987; 36:189-197.
4. Ansseau M, von Frenckell R. Controlled comparison of two anxiolytic benzodiazepines, cloxazolam and bromazepam. *Neuropsychobiology*. 1990-91; 24(1):25-9.
5. Stahl M. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. Cambridge University Press, 1997, Cap. 7.
6. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. *Psychiatr Serv* 2002; 53(1): 39-49.



CLOZAPINA

LEPONEX (Lab. Novartis)

- Embalagens com 20 ou 200 comprimidos sulcados de 25 mg;
- embalagens com 20, 30 ou 450 comprimidos sulcados de 100 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A clozapina é um composto heterocíclico do grupo das dibenzodiazepinas. Possui uma meia-vida de eliminação de 10 a 17 horas, e sua absorção não é afetada pela ingestão de alimentos. O pico plasmático é atingido em 1 a 3 horas, podendo levar mais de 10 dias para atingir a estabilização de níveis séricos. Existe uma relação linear entre a dose oral de clozapina na faixa de 25 a 800 mg/dia e a sua concentração plasmática. Liga-se em 92 a 95% às proteínas plasmáticas. É metaboli-

zada no fígado, provavelmente pelo CYP1A2, e, em menor grau, pelo 2D6 e 3A4, em norclozapina, a qual possivelmente tem alguma afinidade com receptores 5HT_{1c}, 5HT₂ e D₂.

A dose inicial é de 1/2 ou 1 comprimido de 25 mg no primeiro dia. Adicionar 25 mg/dia a cada dois dias, em média, até se atingir a dose terapêutica (de 200 a 500 mg, em média 300 mg/dia), fracionada em 2 a 3 administrações diárias para minimizar a sedação e a hipotensão. Pode-se dividi-la desigualmente, administrando a maior parte à noite; doses inferiores a 400 mg/dia podem ser administradas em única tomada, à noite.

A dose máxima recomendada é de 900 mg/dia. Doses superiores a 450 mg/dia têm risco aumentado de reações adversas, particularmente de convulsões. A ocorrência destas é dose-dependente e aumenta 0,7% a cada 100 mg. Poucos pacientes necessitam de doses superiores a 650 mg/dia. Somente após verificar a tolerância do paciente a 650 mg/dia, e de concluir que o aumento é absolutamente necessário, é racional elevar a dose acima desse limite. Nesse caso, os aumentos deverão ser tateados cuidadosamente, em acréscimos de no máximo 100 mg/semana até a dose máxima de 900 mg/dia. Na ocorrência de convulsões, considerar a hipótese da administração concomitante de um anticonvulsivante (quando necessário, usar preferencialmente ácido valpróico).

Embora muitos pacientes respondam bem à clozapina logo nas primeiras semanas, vários estudos indicam que, em alguns, o controle máximo dos sintomas é obtido somente após 3 meses no mínimo e, às vezes, após 2 anos de tratamento (em 15 a 30% dos pacientes). Em geral, recomenda-se uma tentativa de pelo menos 6 a 9 meses de uso. Se o resultado for positivo, continuar indefinidamente.¹

Em caso de interrupção do tratamento, a dose deve ser reduzida gradativamente e substituída por outro antipsicótico, pois a retirada abrupta está associada à reagudização precoce do quadro psicótico.²



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A clozapina é um antipsicótico atípico devido ao seu perfil clínico e neuroquímico. Embora tenha atividade antipsicótica, não produz catalepsia em animais nem sintomas extrapiramidais significativos nos humanos (o que é um efeito direto do bloqueio D₂ no sistema nigro-estriatal). Tem baixa

afinidade pelos receptores D₂ (ocupa-os somente entre 40 e 50%) o que resulta em um aumento na razão do bloqueio D₁/D₂. Bloqueia também outros receptores (como D₁, D₃, D₄, receptores colinérgicos, serotoninérgicos – em especial, 5HT_{2A} E 5HT_{2C}), demonstrando um perfil de ação diferente dos demais antipsicóticos (que bloqueiam principalmente receptores D₂).

Testes neuroquímicos demonstram que os efeitos da clozapina sobre os sistemas dopaminérgicos centrais estriatais diferem qualitativamente daqueles apresentados pelos neurolépticos clássicos, demonstrando baixa incidência de efeitos adversos extrapiramidais associados ao tratamento com clozapina (acatisia [6%], tremor [6%] e rigidez [3%]).

Níveis elevados de D₄ foram encontrados no córtex frontal, na região mesencefálica, na amígdala e no bulbo, em contraposição a níveis muito baixos detectados nos gânglios da base (onde supostamente se originam os distúrbios extrapiramidais), explicando desse modo a aparente não-ocorrência de discinesia tardia, rigidez muscular e acinesia durante o tratamento com clozapina.

A clozapina tem atividade anticolinérgica e anti-serotoninérgica. Em estudos, mostrou-se tão potente quanto a tioridazina e a clorpromazina e mais potente que o haloperidol em termos de atividade anticolinérgica. Sua atividade bloqueadora serotoninérgica mostrou-se menor do que a da clorpromazina ou a do haloperidol em alguns ensaios, e maior em outros. Entretanto, a relação entre bloqueio 5HT₂ e receptores D₂ é muito menor para a clozapina do que para os neurolépticos clássicos.

Estudos recentes demonstram evidência da superioridade da clozapina no controle de conduta agressiva e suicida além da vantagem de provocar menos efeitos colaterais quando comparado com neurolépticos de alta-potência.^{3,4}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: alteração da função hepática, ansiedade, aumento do apetite, aumento da glicemia, aumento dos níveis de colesterol, boca seca, cefaléia, constipação, convulsões (dose-dependentes), fadiga, ganho de peso, hipocinesia, hipotensão postural, hipertensão arterial, hipertermia leve, leucopenia, náuseas, redução do limiar convulsivante, salivação ou sialorréia (à noite), seda-

ção, sonolência, taquicardia, tonturas, vertigem, visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agitação, agranulocitose, alteração do ECG, alteração da condução cardíaca, anorgasmia, ataxia, aumento de parótida, bradicardia, bradicesia, cáries, colite necrotizante, confusão mental, congestão nasal, *delirium*, depressão, depressão da medula óssea, diarreia, diminuição da libido, diminuição dos reflexos, discinesia de mandíbula, dispnéia, disfagia, distúrbio da fala (por mioclonia orofaríngea), dores musculares, ejaculação retardada, enurese, eosinofilia, epigastrialgia, excitação, febre, fibrilação atrial, fraqueza, gastrite, glossite, hepatotoxicidade, hipercinesia, hipertensão, hiponatremia, icterícia, impotência, incontinência urinária, inquietude, insônia, miocardiopatia, mioclonia, obstrução de esvaziamento gástrico, pesadelos, pancreatite aguda, polidipsia, poliserosite, precipitação de glaucoma, priapismo, retenção urinária, rigidez, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, sintomas obsessivo-compulsivos, sonhos bizarros, sono agitado, sudorese, tremores, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- em pacientes esquizofrênicos que não respondem aos antipsicóticos tradicionais (após o uso de doses apropriadas e por um período considerado suficiente de pelo menos duas drogas);
- em pacientes que não toleram os efeitos extrapiramidais provocados por outros antipsicóticos em doses usuais;
- amenorréia devido ao aumento de prolactina pelo uso de antipsicóticos;
- em pacientes com sintomas psicóticos que coexistem com neoplasias prolactino-dependentes;
- discinesia tardia.^{5,6}

Evidências incompletas:

- em quadros maníacos refratários;⁷
- em quadros maníacos severos;⁸
- transtorno esquizoafetivo (quadros maníacos);
- na agitação, em pacientes com quadros demenciais ou com retardo mental;
- como adjuvante aos estabilizadores do humor em quadros de mania aguda;
- na doença de Parkinson (no tratamento da psicose e da discinesia induzida pela L-dopa);⁹
- no tratamento da polidipsia e da hiponatremia intermitente induzida por antipsicóticos;¹⁰

- transtorno da personalidade *borderline* (em baixas doses).¹¹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Leucócitos inferiores a 3.500/mm³;
- doenças mieloproliferativas;
- história de granulocitopenia/agranulocitose;
- coma ou grave depressão do SNC;
- psicose alcoólicas e tóxicas;
- intoxicações por drogas;
- colapso circulatório;
- doenças hepáticas ou cardíacas graves;
- hipersensibilidade ao medicamento.



INTOXICAÇÃO

O quadro clínico é de alteração da consciência, *delirium*, taquicardia, hipotensão, depressão respiratória, hipersalivação e convulsões. As doses acima de 2.500 mg são letais; porém, há casos de recuperação em pacientes que ingeriram mais de 4 g.

Manejo

- Manter as vias aéreas permeáveis.
- Iniciar ventilação/oxigenação.
- Preferir carvão ativado com sorbitol, que é melhor do que êmese ou lavagem gástrica.
- Fazer monitorização cardíaca.
- Evitar epinefrina na hipotensão.
- Descartar o uso de outras drogas que deprimam o SNC (p.ex., BZDs).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A exposição pré-natal a psicotrópicos pode ocasionar efeitos teratogênicos (malformações grosseiras que ocorrem nas primeiras 12 semanas de gestação), toxicidade direta neonatal (síndromes perinatais) e seqüelas comportamentais pós-natais.¹²

Testes em ratos usando até 7 vezes a dose/peso utilizada em humanos não demonstraram qualquer teratogenicidade. Seu uso durante a gravidez, entretanto, deve ser evitado, pois não há dados disponíveis a respeito.

Lactação

Sabe-se que todos os psicotrópicos são secretados no leite materno, mas os dados sobre os efeitos subseqüentes dessa exposição no crescimento e no desenvolvimento infantis são muito limitados.¹³

Crianças

A eficácia e a segurança não foram estabelecidas em pessoas com menos de 16 anos, embora já exista alguma literatura comprovando sua utilidade nessa faixa etária.¹⁴

Idosos

Em idosos com sintomas psicóticos, a clozapina pode ser útil. Deve-se ter cuidado com os efeitos colaterais: hipotensão, bradicardia, *delirium*. Em um estudo, foram utilizadas doses de 6,25 a 37,5 mg/dia, e os efeitos colaterais foram mais intensos logo após a primeira dose nos pacientes com demência moderada.¹⁵



PRECAUÇÕES

1. Realização de rotina de hemograma e de contagem de plaquetas, para o controle de leucopenia e de agranulocitose (1 a 2%) que, eventualmente, podem ser fatais. O hemograma deve ser solicitado semanalmente nas primeiras 18 semanas de tratamento. Passado esse período, o mesmo procedimento deve ser adotado, mensalmente, enquanto a pessoa estiver utilizando a clozapina.
2. A clozapina não deverá ser iniciada quando a contagem total de leucócitos for inferior a 3.500/mm³, devendo ser suspensa em caso de queda acentuada na contagem de leucócitos (quando comparados a valores prévios), mesmo quando esta for superior a 3.500/mm³. Quando esses valores retornarem ao normal, a droga pode ser reintroduzida. Quando a granulocitopenia atingir valores inferiores a 2.000/mm³ ou quando o número de bastonados for menor que 1.000/mm³, a reintrodução da clozapina é desaconselhada.
3. Os pacientes e seus familiares devem ser informados sobre o risco de desenvolver agranulocitose e sobre os exames laboratoriais a que deverão ser submetidos.
4. A função hepática deve ser periodicamente monitorada, pois a clozapina pode causar hepatotoxicidade, em geral, leve e transitória.
5. A clozapina pode provocar elevações da creatinina sérica.
6. Qualquer sinal de infecção, como fraqueza, febre, cefaléia, dor de garganta, ulcerações na mucosa oral, deve ser notificado ao médico.
7. Deve-se dar atenção especial a qualquer sinal de gripe.
8. Alertar para o risco de haver convulsões, aconselhando os pacientes a não dirigir e fazer EEG com doses superiores a 600 mg.
9. Orientar os pacientes quanto ao risco de hipotensão, sobretudo durante o período inicial, aconselhando-os a informar o uso de qualquer droga ou álcool.
10. As pacientes que desejarem engravidar durante o tratamento devem comunicar o fato ao seu médico.
11. A clozapina deve ser usada com cuidado em pacientes com história de convulsões.
12. Os pacientes usando clozapina devem evitar o uso concomitante de fármacos que também possam suprimir a medula óssea.
13. Os pacientes usando clozapina correm risco de apresentar depressão respiratória se estiverem usando benzodiazepínicos; por isso, geralmente recomenda-se cautela nessa combinação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Remington G, Addington D, Collins EJ et al. Clozapine: current status and role in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 161-166.
2. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Mc Graw Hill 1996; 18: 399-430.
3. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, Bourgeois M, Chouinard G, Islam MZ, Kane J, Krishnan R, Lindenmayer JP, Potkin S; International Suicide Prevention Trial Study Group. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *J Clin Psychiatry* 2003; 64(4):451-8.
4. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A, Carmassi C, Cecconi D, Fenzi M, Chiavacci MC, Bottai M, Ramacciotti CE, Cassano GB. The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *Am J Psychiatry* 2003; 160(8):1421-7.
5. Geddes J, Freemantle N, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321:1371-76.
6. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553-564.
7. Calabrese JR, Kimmel SE, Woynshville MJ et al. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am. J. Psychiatry* 1996; 153: 759-764.

8. Zarate CA, Tohen M, Baldessarini RJ. Clozapine in severe mood disorders. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31(3): 636.
9. Meltzer HY, Casey D, Garver, DL et al. Adverse effects of the atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1998; 12:17-22.
10. Leadbetter RA, Shutty MS. Differential effects of neuroleptics and clozapine on polydipsia and intermittent hyponatremia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (9): 110-113.
11. Benedetti F, Sforzini L, Colombo C et al. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (3): 103-107.
12. Cohen LS, Rosebaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(2): 18-28.
13. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: (2): 41-52.
14. Toren P, Laor N, Weizman A. Use of atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (12): 644-656.
15. Pitner JK, Mintzer JE, Pennypacker LC et al. Efficacy and adverse effects of clozapine in four elderly psychotic patients. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:180-185.



DESIPRAMINA

Obs.: Este produto não é comercializado no Brasil, podendo ser obtido em farmácias de manipulação.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A desipramina é uma amina secundária do grupo dos tricíclicos. É bem-absorvida oralmente, com uma alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas. É metabolizada em nível hepático por hidroxilação, e seu principal metabólito é a 2-hidroxidesipramina, a qual pode estar envolvida em sua cardiotoxicidade. Setenta por cento da desipramina são excretados pelo rim. A meia-vida varia de 10 a 30 horas. As doses terapêuticas variam, geralmente, entre 150 e 200 mg, podendo chegar a doses extremas de 300 mg/dia¹.

A eficácia da desipramina tem sido estabelecida no tratamento da depressão maior.^{1,2} Outros estudos sugerem sua eficácia no tratamento da depressão bipolar,³ da distímia,⁴ e dos sintomas do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.^{5,6} Um estudo verificou ainda sua eficácia no tratamento de crianças com tiques crônicos associados ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade,

de, tendo se reduzido tanto os sintomas do TDAH como os tiques.⁷ Foi utilizada ainda no tratamento da bulimia nervosa⁸ como coadjuvante no tratamento de dependentes a opiáceos.

O tratamento para depressão, com desipramina, deve ser iniciado com 25 mg e aumentado gradualmente (25 a 50 mg a 2 dias ou mais espaçadamente em idosos) até ser atingida a dose terapêutica. O ajuste posológico deve ser determinado pela resposta clínica, a qual pode ocorrer em até 8 semanas, e pelo aparecimento de qualquer evidência de intolerância aos efeitos adversos. Doses baixas (25 a 100 mg) são recomendáveis para idosos e pacientes adolescentes.

A retirada deve ser gradual, podendo ser feita após 6 a 12 meses da remissão completa dos sintomas em um primeiro episódio depressivo, ou após 2 a 5 anos em episódios recorrentes.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A desipramina é um potente inibidor da recaptação da noradrenalina, não tendo quase ação alguma sobre a serotonina (fraca afinidade por 5HT₂) e a dopamina. Apresenta ainda fraca afinidade por receptores ACH, α -1 e H-1. Possui baixa cardiotoxicidade, menor que a da imipramina (deve-se ter cuidado quando usada em crianças devido ao risco aumentado de morte súbita nessa população). Tem poucos efeitos anticolinérgicos e antihistamínicos. Pode, entretanto, provocar quedas importantes da pressão arterial.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, constipação intestinal, hipotensão postural, sedação, visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agitação, ansiedade, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, anorgasmia, ataxia, aumento do apetite, ciclagem rápida, convulsão, delírios paranóides, *delirium*, diminuição da libido, disartria, ejaculação retardada, fadiga, fraqueza, ganho de peso, icterícia, inquietude, insônia, irritabilidade, leucopenia, mioclonia, náuseas, parestesias, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, sono agitado, sudorese, taquicardia, tonturas, tremores finos, virada maníaca.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior.^{1,2}

Evidências incompletas:

- depressão bipolar;³
- distímia;⁴
- transtorno de déficit de atenção/hiperatividade;^{5,6}
- crianças com tiques crônicos associados ao transtorno de déficit de atenção/hiperatividade;⁷
- bulimia nervosa.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio recente (3 a 4 semanas);
- glaucoma de ângulo estreito;
- bloqueio de ramo;
- prostatismo;
- íleo paralítico;
- hipersensibilidade ao medicamento.

Relativas

- Uso associado de IMAOs (dar preferência à amitriptilina);
- outras alterações na condução cardíaca;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- gravidez/lactação/crianças.



INTOXICAÇÃO

Doses maiores que 1 g são geralmente tóxicas, e maiores que 2 g são potencialmente letais. A toxicidade sobre o aparelho cardiocirculatório é o efeito adverso mais temido na intoxicação por tricíclicos.

Intoxicação aguda

Breve fase de excitação, alucinações, hipersensibilidade a sons e inquietude, seguida de sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para o coma não-reativo, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueios e extra-sístoles).

Manejo

- Internação em serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência, do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- Interromper o uso do antidepressivo.
- Evitar uso de antipsicóticos concomitantemente (exceto para reações maníacas ou agitação grave). Podem aumentar o estado de confusão em vez de atenuá-lo.
- Realizar indução do vômito ou lavagem gástrica e carvão ativado.
- Monitorar funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las. Completar o exame físico.
- Fazer exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de tricíclicos. Cuidar os níveis de eletrólitos e fazer as correções necessárias.
- A neostigmina (Prostigmine[®]) é contra-indicada se houver coma. Seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves. Usar de 1 a 2 mg, EV, lento, a cada 30 a 60 minutos; ou 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos.
- Se houver hipotensão e/ou reposição vigorosa de líquidos, permanecer em decúbito, elevando as pernas.
- Se houver convulsões, usar diazepam EV.
- Diante de arritmias ventriculares, usar lidocaína, propranolol, ou fenitoína.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não está bem-determinado se o uso de desipramina é seguro na gravidez e na lactação. Para a depressão grave durante a gravidez, a ECT é uma opção relativamente segura e efetiva. Se houver necessidade de utilizar um antidepressivo, preferir os mais conhecidos e já usados durante a gravidez (imipramina, sertralina e fluoxetina), avaliando o risco/benefício.^{10,11}

Lactação

Embora os tricíclicos sejam excretados no leite em quantidades muito pequenas e como não se conhecem seus efeitos sobre o sistema neuronal do recém-nascido, recomenda-se que a mãe não amamente caso esteja usando a desipramina.¹²

Crianças

O uso de desipramina em crianças é controverso já que há relatos de morte súbita de crianças fazendo uso desse agente.

Os tricíclicos têm sido utilizados na infância para depressão maior, controle da enurese noturna e no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Contudo, existem ainda algumas precauções que devem ser tomadas nessa faixa etária. As crianças, entretanto, são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotoxicos da desipramina.¹³

Por essas razões, é recomendável realizar uma monitorização cuidadosa em crianças (até 16 anos), principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita.

- Fazer uma avaliação cardiológica prévia com ECG basal;
- realizar novo ECG a cada aumento da dose e novo ECG quando for atingida a dose máxima;
- utilizar como limites os seguintes critérios:
 - a) intervalo PR menor ou igual a 0,21 segundos;
 - b) intervalo QRS menor ou igual a 0,12 segundos ou 30% maior que o intervalo QRS do ECG basal;
 - c) intervalo QTC menor ou igual a 0,450 segundos.

Se esses limites forem ultrapassados, solicitar a consultoria de um cardiologista pediátrico.

Recomenda-se também medidas rotineiras da pressão arterial, levando-se em conta os seguintes critérios:

- aumento máximo de 20 batimentos por minuto;
- pressão sistólica: 130 mmHg;
- pressão diastólica: 85 mmHg.

O ajuste das doses pode ser mais difícil em adolescentes e em crianças do que em adultos devido a uma depuração mais rápida.

As doses iniciais são de 10 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg) conforme o peso da criança, aumentando-se em 20 ou 30% a dose a cada 4 a 5 dias. Quando forem atingidas doses diárias de 3 mg/kg, deveriam ser determinadas as concentrações séricas em estado de equilíbrio (7 dias) e realizar novo ECG. Se o paciente tolera bem o medicamento e seus efeitos colaterais e se não houver indícios de alterações no ECG, pode haver novo aumento de 20 a 30% da dose a cada 2 semanas, lembrando que, em cada aumento, deve ser realizada a rotina recém-descrita.

As dosagens séricas são importantes já que parece haver correlação entre a presença de níveis acima de 250 µg/mL e a ocorrência de complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução e aumento na pressão diastólica (diferente

do que ocorre no adulto, quando pode ocorrer hipotensão postural).

Idosos

Trata-se de um fármaco altamente hipotensor, podendo ser prejudicial para essa faixa etária. Deve-se dar preferência à nortriptilina caso seja indispensável o uso de um tricíclico.



LABORATÓRIO

Recomendam-se níveis séricos maiores que 125 µg/mL. Geralmente doses abaixo de 50 µg/mL são subterapêuticas e podem revelar não-adesão do paciente ao tratamento e problemas de absorção e/ou metabolismo rápido; um nível acima de 500 µg/mL geralmente é tóxico e pode revelar um paciente com metabolização lenta.



PRECAUÇÕES

1. Usar com cautela em pacientes cardíacos, com hipertrofia prostática, com glaucoma e com propensão à constipação intestinal.
2. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.
3. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
4. Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade possível e deixar sob os cuidados de familiares.
5. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender sua administração e iniciar com um estabilizador do humor (e antipsicótico caso necessário).
6. A desipramina pode provocar agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Nesse caso, reduzir sua dose e acrescentar ou aumentar a do antipsicótico.
7. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há uma preferência por sua retirada prévia, o que poderia reduzir eventuais riscos e permitiria observar melhor os efeitos das duas terapêuticas.
8. Alertar o paciente de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o medicamento.

9. Em pacientes idosos, a desipramina pode causar um quadro grave de hipotensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Comprehensive textbook of psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
2. Coryell W, Turner R. Outcome with desipramine therapy in subtypes of nonpsychotic major depression. J Affect Disord 1985; 9:149-54.
3. Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. J Clin Psychiatry 1994; 55(9):391-3.
4. Miller NL, Kocsis JH, Leon AC, Portera L, Dauber S, Markowitz JC. Maintenance desipramine for dysthymia: a placebo-controlled study. J Affect Disord 2001; 64(2):231-7.
5. Donnelly M, Zametkin AJ, Rapoport JL, et al. Treatment of childhood hyperactivity with desipramine: plasma drug concentration, cardiovascular effects, plasma and urinary catecholamine levels, and clinical response. Clin Pharmacol Ther 1986;39:72-81.
6. Wilens TE, Biederman J, Prince J, et al. Six week, double-blind, placebo-controlled study of desipramine for adult attention deficit hyperactivity disorder. Am J Psychiatry 1996; 153(9):1147-53.
7. Spencer T, Biederman J, Coffey B, et al. A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. Arch Gen Psychiatry 2002; 59(7):649-56.
8. Barlow J, Blouin J, Blouin A, et al. Treatment of bulimia with desipramine: a double-blind cross over study. Can J Psychiatry 1988; 34:24-9.
9. Feingold A, Oliveto A, Schottenfeld R, Kosten TR. Utility of crossover designs in clinical trials: efficacy of desipramine vs. placebo in opioid-dependent cocaine abusers. Am J Addict. 2002; 11(2):111-23.
10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153. 592-606.
11. Cohen LS & Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: Weighing the risks. J Clin Psychiatry 1998; 59(2):18-28.
12. Wisner KL, Peral JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. Am J Psychiatry 1996; 153(9): 1132-7.
13. Mezzacappa E., Steingard R. Kindlon D, et al. Tricyclic antidepressants and cardiac autonomic control in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1998; 37(1):52-9.



DIAZEPAM

CALMOCITENO (Lab. Medley)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg.

DIAZEFAST (Lab. Nova Química e Sigma-Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg.

DIAZEPAM N.Q. (Lab. Sigma-Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg;
- caixas com 5 ampolas de 2 mL/10mg.

DIAZEPAM (Lab. União Química)

- Caixas com 10 ampolas de 10 mg (2 mL);
- caixas com 50 ampolas de 10 mg (2 mL).

DIAZEPAM- genérico (Lab. EMS, Germed, Rambaxy)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg.

DIAZEPAM (Lab. Germed)

- Caixas com 5 ampolas de 2 mL/10mg.

DIENPAX (Lab. Sanofi-Sinthélabo)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg;
- caixas com 10 ampolas de 10 mg inj. (2 mL).

NOAN (Lab. Farmasa)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg e 10 mg.

VALIUM (Lab. Roche)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 5 e 10 mg;
- caixas com 50 ampolas de 10 mg (2 mL).

VALIX (Lab. Solvay-Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg e 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O diazepam, comercializado a partir de 1963, é o protótipo dos benzodiazepínicos, pertencendo à categoria 2 cetó. A absorção é rápida. É completamente absorvido através do trato gastrointestinal, atingindo a concentração plasmática após 30 a 90 minutos (15 a 30 minutos em crianças), sendo biotransformado por reações oxidativas no fígado e produzindo, em alguns casos, substâncias farmacologicamente ativas, como nordiazepam, hidrodiazepam e oxadiazepam.

É altamente lipossolúvel, e seus metabólitos ligam-se intensamente às proteínas plasmáticas (99%). A curva do tempo da concentração plasmática do diazepam é bifásica: uma fase de distribuição inicial rápida e intensa, com uma meia-vida que pode chegar a 3 horas, e uma fase termi-

nal prolongada (meia-vida de 20 a 80 horas). O diazepam e seus metabólitos são eliminados principalmente pela urina (cerca de 7%) sob a forma livre ou predominantemente conjugada. Sua meia-vida de eliminação é de 20 a 90 horas.¹

É utilizado no tratamento da ansiedade aguda situacional bem como no tratamento dos transtornos de ansiedade. Além disso, ainda é empregado em uma série de outras condições médicas, envolvendo espasticidade muscular, por sua ação miorrelaxante, no tratamento e na prevenção do estado de mal-epiléptico, entre outras condições. As maiores vantagens são a eficácia, o rápido início de ação e a baixa toxicidade. Os efeitos adversos incluem sedação excessiva, comprometimento psicomotor, sobretudo em idosos, e, ocasionalmente, excitação paradoxal. Com o uso em longo prazo, podem ocorrer tolerância, dependência e reações de retirada. Esses efeitos indesejáveis podem ser prevenidos utilizando-se as menores doses efetivas e pelo menor tempo (4 semanas) e por uma seleção cuidadosa dos pacientes. A prescrição em longo prazo, entretanto, é necessária no transtorno de ansiedade generalizada, no qual pode (com o tempo) desenvolver tolerância, razão por que recomenda-se a associação com antidepressivos como a venlafaxina, a paroxetina ou mesmo a imipramina.²

A eficácia do diazepam foi comprovada na redução dos ataques do transtorno do pânico, com eficácia semelhante à do alprazolam;³ no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, em que apresentou melhores resultados nas primeiras 2 semanas, e resultados semelhantes aos da imipramina e da trazodona após 8 semanas;⁴ no tratamento da espasticidade provocada por doenças neurológicas, como o tétano e a esclerose múltipla;⁵⁻⁸ no tratamento do estado de mal epiléptico, em que é uma alternativa de tratamento ao lado do lorazepam, da fenitoína ou do midazolam, utilizados injetavelmente.^{9,10} Pode ser usado sob a forma retal (supositórios – se disponíveis) na prevenção ou no tratamento de convulsões que ocorrem nos quadros de abstinência ao álcool (podem ser utilizados ainda lorazepam ou clordiazepóxido)¹¹ e na prevenção de mialgias pós-anestésicas decorrentes do uso de succinilcolina.¹² As doses diárias variam de 5 a 40 mg (dose média 20 mg/dia, em 2 a 4 tomadas diárias). Inicia-se usualmente com 5 a 10 mg à noite, aumentando-se progressivamente quando necessário. O uso nas crises agudas de ansiedade, quando a ansiedade está relacionada com estressores, deve ser breve, em média de 2 a 3 semanas

e, no máximo, 8 semanas. Na ansiedade generalizada, o uso é mais prolongado. Em geral, atinge-se o equilíbrio dos níveis plasmáticos em 1 ou 2 semanas, período após o qual pode-se avaliar se a dose deve ser aumentada ou diminuída.

Em 3 a 4 dias, em geral, estabelece-se uma tolerância aos efeitos sedativos (sonolência, apatia, fraqueza, fadiga), permanecendo os efeitos ansiolíticos. A ocorrência de reações de retirada aumenta muito quando o uso é prolongado, acima de 8 meses. Nessa situação, a suspensão do medicamento deve ser lenta para evitar a síndrome de retirada. Os primeiros 50% da dose diária podem ser reduzidos de modo mais rápido; os 25% seguintes, lentamente; e os últimos 25%, de forma ainda mais lenta.

Na síndrome de abstinência do álcool ou de outros benzodiazepínicos, o diazepam é um dos fármacos de escolha devido à meia-vida longa, juntamente com o clordiazepóxido. Pacientes com sintomas graves, com convulsões, com *delirium tremens* ou com alto risco de que ocorram complicações na retirada do álcool deveriam receber benzodiazepínicos, particularmente clordiazepóxido, diazepam ou lorazepam, devido à sua segurança e eficácia no tratamento dos problemas que ocorrem nessa situação¹¹. Deve-se iniciar com uma dose de até 10 mg a cada 2 horas nas primeiras 24 horas, suspendendo-a nos horários em que o paciente estiver sedado. Após isso, tendo-se calculado a dose total utilizada no primeiro dia de tratamento, inicia-se a retirada lenta e gradual, em geral cerca de 10% ao dia, dependendo da intensidade e da frequência dos sintomas de abstinência. Habitualmente, a desintoxicação do álcool é realizada em 7 a 10 dias, podendo ser mais prolongada para os benzodiazepínicos de meia-vida curta.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O diazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA. A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por este neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente^{13,14}.

O diazepam tem efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Produz dependência.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, dificuldades de concentração, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diminuição da velocidade dos reflexos, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, flebite, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, tremores, trombose venosa, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ansiedade aguda situacional;
- insônia;
- transtorno do pânico;³
- transtorno de ansiedade generalizada;⁴
- tratamento das complicações da retirada do álcool.¹¹

O diazepam é ainda utilizado em várias condições médicas:

- espasticidade decorrente de doenças neuromusculares;^{5,8}
- tétano;⁶
- espasticidade da esclerose múltipla;⁷
- tratamento e prevenção do estado de mal epiléptico ou de repetidas convulsões;^{9,10}

- mialgias pós-anestésica decorrentes do uso de succinilcolina;¹²
- cardioversão;
- como pré-anestésico;
- ansiedade situacional presente ou desencadeada por doenças físicas (p. ex., angina do peito);
- em procedimentos de endoscopia (5 a 20 mg IM ou EV);
- como coadjuvante no tratamento da discinesia tardia.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Glaucoma de ângulo fechado;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- doença hepática ou renal grave;
- *miastenia gravis*;
- hipersensibilidade aos benzodiazepínicos.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os benzodiazepínicos têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BDZs isolados são raros, sendo que, na maioria dos casos letais, houve uso associado de outras substâncias como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo da intoxicação aguda

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- O esvaziamento gástrico pode ser útil se a ingestão for recente.

O flumazenil (Lanexat® 0,5 mg/amp) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após a administração de repetidas doses de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a solicitação

de um *screening* de urina para verificar a presença de outras drogas.

Obs.: Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Em estudos iniciais, o uso de benzodiazepínicos na gravidez ficou inicialmente relacionado com a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis. O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com recente estudo de meta-análise.¹⁵

Para a decisão de usar o diazepam durante a gravidez, deve ser levada em conta a relação entre o risco e o benefício do seu uso, especialmente no primeiro e no terceiro trimestre, compartilhando essa decisão com a paciente. A literatura disponível até o momento sugere que é seguro o uso do diazepam, bem como o do clordiazepóxido, durante a gravidez, com a recomendação de se utilizar pelo menor tempo necessário, na menor dose e evitando-se, dentro do possível, o uso no primeiro e no terceiro trimestre. Altos picos de concentração também devem ser evitados dividindo-se a dose em várias tomadas.¹⁶

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que o adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, sobretudo se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária.

Ingestão materna continuada e em doses altas de diazepam no segundo e no terceiro trimestre ocasiona sintomas neonatais (irritabilidade, tremores, diminuição do Apgar, diarreia e vômitos (Categoria D do FDA).

Lactação

O diazepam é excretado no leite. A literatura existente até o presente momento não recomenda o uso de diazepam durante a lactação. Seu uso nesse período está associado com letargia, sedação

e perda de peso. Foram referidos ainda: apatia, hipotonia, dificuldade de sucção e síndrome de retirada. Se houver necessidade do uso prolongado do diazepam em doses altas, sugerir a descontinuação do aleitamento natural.

Crianças

O diazepam é excretado no leite, podendo produzir sonolência, hipotonia, apatia e letargia, dificuldade de sucção e síndrome de retirada nos bebês. Alguns recém-nascidos mostram letargia e alterações eletrencefalográficas quando as mães estão usando altas doses desses fármacos por ocasião do parto e ao final da gravidez.

Em geral, as crianças são como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais do diazepam, devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas ou com convulsões em estados febris. O diazepam injetável (0,5mg/kg) ou retal é uma das alternativas para o tratamento do estado de mal epilético em crianças.¹⁷ Se a convulsão dura mais de 10 minutos, pode-se administrar uma segunda dose.¹⁸

Idosos

A metabolização do diazepam é de 2 a 5 vezes mais lenta em idosos e, por isso, os efeitos adversos são em geral mais graves. Sabe-se que o envelhecimento leva a um aumento relativo da quantidade de tecido adiposo frente ao peso corporal total, levando a um aumento do volume de distribuição sem um aumento compensatório do *clearance*, resultando no prolongamento da meia-vida de eliminação. Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis em idosos é o uso excessivo de benzodiazepínicos, mesmo em pequenas doses.¹ Quando há comprometimento cerebral, pode facilmente ocorrer uma excitação paradoxal com o uso de diazepam. Tem-se recomendado, em idosos, o uso preferencial de benzodiazepínicos 3-hidroxi de metabolização mais rápida (oxazepam, alprazolam, lorazepam), evitando-se os de longa ação como clordiazepóxido, diazepam e flurazepam.



LABORATÓRIO

Efeitos ansiolíticos são observados com dosagens séricas de 300 a 400 µg/mL, e intoxicação com níveis de 900 a 1.000 µg/mL.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois o diazepam compromete tanto a atenção como a velocidade dos reflexos.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade tendem a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. Nos quadros agudos de ansiedade situacional, o uso deve ser, sempre que possível, breve, com a menor dose efetiva, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar sintomas de abstinência.
6. O uso endovenoso deve ser feito com cuidado (1 mL – 5mg/minuto), evitando veias pequenas. Pode provocar apnéia em pacientes que estejam recebendo outros analgésicos e antipsicóticos. O paciente deve ficar em repouso e em observação pelo menos até 8 horas após a administração parenteral do diazepam.
7. Em horas ou dias após a retirada, pode ocorrer um rebote dos sintomas, e em semanas ou meses após, uma recaída do quadro de ansiedade.
8. Quando houver insuficiência cardiorrespiratória, pode ocorrer aumento da depressão respiratória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9. ed. New York: Mc Graw Hill, 1996. cap. 18, pp. 399-430.
2. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. Drugs 1994; 48(1):25-40.
3. Noyes R Jr, Burrows GD, Reich JH, Judd FK, Garvey MJ, Norman TR, Cook BL, Marriott P. Diazepam versus alprazolam for the treatment of panic disorder. J Clin Psychiatry 1996; 57(8):349-55.
4. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. Arch Gen Psychiatry 1993; 50(11): 884-95.
5. Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. Drugs 2000; 59(3):487-95.

6. Bhatia R, Prabhakar S, Grover VK. Tetanus. Neurol India. 2002; 50(4):398-407.

7. Paisley S, Beard S, Hunn A, Wight J. Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. Mult Scler 2002; 8(4):319-29.

8. Groves L, Shellenberger MK, Davis CS. Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. Adv Ther 1998; 15(4):241-51.

9. Rosenow F, Arzimanoglou A, Baulac M. Recent developments in treatment of status epilepticus: a review. Epileptic Disord 2002; 4 Suppl 2:S41-51.

10. Singhi S, Singhi P, Dass R. Status epilepticus: emergency management. Indian J Pediatr 2003;70 Suppl 1:S17-22

11. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. Med Clin North Am 1997; 81(4):881-907.

12. Pace NL. Prevention of succinylcholine myalgias: a meta-analysis. Anesth Analg 1990; 70(5):477-83.

13. Haefely W. The biological basis of benzodiazepine actions. J of Psychoact Drugs 1983; 15:19-39.

14. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: Essential psychopharmacology. Cambridge: University Press, 1997. Cap. 7.

15. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996;153(5): 592-606.

16. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and the nursing infant. Psychiatr Serv 2002; 53(1):39-49.

17. Appleton R, Martland T, Phillips B. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD001905.

18. Sabo-Graham T, Seay AR. Management of status epilepticus in children. Pediatr Rev 1998;19(9):306-9; quiz 310.



DISSULFIRAM

ANTIETANOL (Lab. Hoescht-Marion-Russel)

- Caixas com 20 comprimidos de 250 mg.

SARCOTON (Lab. Medley)

- Pote com 10 g de pó contendo dissulfiram e metronidazol.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Desde 1948, o dissulfiram é um fármaco utilizado no tratamento do alcoolismo nos EUA. É rapidamente absorvido no trato gastrointestinal (70 a

90%), acumulando-se no tecido adiposo com altas concentrações no fígado, nos rins e nos músculos. A excreção é renal, sendo que 80% são lentamente eliminados durante vários dias (até 7 dias).

O dissulfiram é utilizado no tratamento do alcoolismo^{1,2} e deverá ser iniciado somente 12 horas após a última ingestão de álcool, podendo ser prescritos inicialmente 500 mg ao dia, por 1 a 2 semanas. Na manutenção, poderão ser utilizadas doses menores, em torno de 250 mg. Nesse período, a dose diária do medicamento deverá ser individualizada, não excedendo 500 mg/dia.

O tempo de tratamento é definido pelos padrões de melhora no *status* psicossocial do paciente e pela aquisição do autocontrole para o comportamento de beber. Em consequência do uso do dissulfiram, o paciente, ao ingerir álcool, em vez de ter reações agradáveis como euforia leve e descontração, passaria a sentir náuseas, vômitos e outros sintomas desagradáveis, que desestimulariam seu uso. Dessa forma, o dissulfiram agiria como um “freio externo”, devido ao conhecimento prévio do aparecimento de reações desagradáveis conseqüentes ao ato de beber.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O dissulfiram age no metabolismo hepático do álcool, inativando especificamente a enzima acetaldéido-desidrogenase, responsável pela conversão do acetaldéido em ácido acético, levando a um acúmulo no organismo do primeiro quando o álcool é ingerido. Esse acúmulo causa a reação conhecida como efeito “antabus”, caracterizada por rubor facial, cefaléia, taquipnéia, precordialgia, náuseas, vômitos, sudorese e cansaço.

Quando a quantidade de álcool ingerida é grande, a reação pode progredir para visão borrada, vertigem, confusão mental, hipotensão, rebaixamento no nível de consciência e, em casos mais graves, coma e óbito. A reação pode durar de 30 minutos até algumas horas e dependerá da sensibilidade individual do paciente. Sabe-se que pode ocorrer com níveis abaixo de 50 a 100 µg/mL de álcool no sangue.

Alguns pacientes podem beber sem apresentar esse quadro, enquanto outros desenvolvem a reação até mesmo quando inadvertidamente utilizam medicamentos de venda livre que contenham álcool em sua fórmula, como xaropes para tosse

ou produtos de higiene, como loção após barba à base de álcool.

Existem outros medicamentos que apresentam este perfil farmacológico como, por exemplo, a carbamida de cálcio, um inibidor da enzima acetaldéido-desidrogenase, sendo este mais específico que o dissulfiram, caracterizando-se pelo início rápido de ação (em torno de 1 hora) e efeito de curta duração, apresentando uma indicação de uso em situações nas quais o paciente apresenta alto risco para beber. Este fármaco não é comercializado no Brasil.

Há muitos outros medicamentos para as mais diversas indicações que provocam uma reação *dissulfiram-like*; entre eles estão metronidazol, furazolidona, hipoglicemiantes orais, hidrato de cloral, cloranfenicol, nitrofurantoína, quinacrina, sulfonamidas e tinidazol.

O dissulfiram tem-se mostrado eficaz em alguns estudos no tratamento do abuso de cocaína, especificamente em pacientes dependentes de opióides em regime de tratamento, independentemente de co-morbidade com alcoolismo. O mecanismo que tenta explicar essa resposta seria o fato de que o dissulfiram inibe a dopamina beta-hidroxilase, resultando em excesso de dopamina e diminuição da síntese de norepinefrina, o que levaria a uma diminuição da sensação de prazer e potencializaria os efeitos desagradáveis provocados pelo uso da droga, tais como ansiedade e paranóia, acarretando diminuição do *craving* por cocaína.³⁻⁶



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: letargia e tontura (no período inicial).

Menos comuns: cansaço, cefaléia, convulsões, diminuição da libido, hepatite, impotência, *rash* cutâneo, tremor.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- alcoolismo.^{1,2}

Evidências incompletas:

- dependência de cocaína.³⁻⁶



CONTRA-INDICAÇÕES

- Reação alérgica;
- hepatite aguda;
- miocardiopatia grave;
- oclusão coronariana;
- hipertensão portal.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda pode ocorrer com 5 g no adulto ou 2 g na criança, e a subaguda com doses de 1,5 a 3 g ao dia por várias semanas. Caracteriza-se por letargia, prejuízo de memória, alteração do comportamento, confusão mental, náuseas, vômitos, paralisia flácida ascendente e coma. A dose letal em animais de laboratório é de 3g/kg de peso.

O manejo deve ser feito com uso de eméticos, lavagem gástrica e medicamento sintomático.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso desse medicamento na gravidez deve ser evitado devido ao seu potencial teratogênico. Existem relatos de casos isolados de malformações congênitas, sendo que, em animais, é embriotóxico (Categoria C do FDA).

Lactação

A presença do dissulfiram no leite materno é desconhecida. Portanto, deve ser evitado durante esse período.

Crianças

Esse medicamento só é liberado para uso após os 12 anos de idade.

Idosos

Em pacientes idosos, poderá haver aumento da seditação.



LABORATÓRIO

Nos exames laboratoriais, deve-se fazer checagem periódica de provas de função hepática, pois esse medicamento poderá elevá-las, aumentando-se assim a segurança no seu uso.⁷

O uso de dissulfiram em longo prazo poderá provocar hipotireoidismo; por isso, deve haver monitoramento dos níveis séricos de TSH.



PRECAUÇÕES

1. O paciente deve estar ciente do uso do dissulfiram, o qual não deve ser usado sem seu consentimento.
2. O paciente deve estar atento para o uso inadvertido de álcool contido principalmente em medicamentos de venda livre e em alimentos como molhos, vinagres, sobremesas, bombons com licor, entre outros.
3. Até 14 dias após a última dose de dissulfiram, qualquer quantidade de álcool deve ser evitada.
4. Em pacientes diabéticos, seu uso deve ser evitado, pois pode agravar o risco de doenças vasculares por elevar os níveis séricos de colesterol e por causar neuropatia periférica.
5. Evitar sua administração quando houver insuficiência hepática, devido à sua hepatotoxicidade.
6. O uso de dissulfiram em longo prazo pode levar ao hipotireoidismo. Portanto, deve ser evitado nos portadores deste problema pela possibilidade de acentuá-lo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wise AR. The neurobiology of craving: implications for the understanding and treatment of addictions. *Journal of Abnormal Psychology* 1988; 97:118-132.
2. Fuller RK, Gordis E. Does disulfiram have a role in alcoholism treatment today? *Addiction* 2004;99:21-4.
3. Carroll KM, Nich C, Ball AS, McCance E, Rounsaville BJ. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction* 1998; 93:713-727.
4. George TP, Chawarski MC, Pakes J, Carroll KM, Kosten TR, Schottenfeld RS. Disulfiram versus placebo for cocaine dependence in buprenorphine-maintained subjects: a preliminary trial. *Biological Psychiatry* 2000; 47:1080-1086.
5. Jofre-Bonet M, Sindelar JL, Petrakis IL, Nich C, Frankforter T, Rounsaville BJ, Carroll KM. Cost effectiveness of disulfiram; Treating cocaine use in methadone-maintained patients. *J Subst Abuse Treat* 2004;26:225-32.
6. Carroll KM, Fenton LR, Ball SA, Nich C, Frankforter TL, Shi J, Rounsaville BJ. Efficacy of disulfiram and cognitive behavior therapy in cocaine-dependent outpatients: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:264-72.
7. Saxon JA, Sloan LK, Reoux J e cols. Disulfiram use in patients with abnormal liver function test results. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:313-316.



DONEPEZIL

ERANZ (Lab. Wyeth)

- Cartuchos com 28 comprimidos de 5 mg;
- cartuchos com 28 comprimidos de 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O donepezil é bem-absorvido por via oral, alcançando os picos máximos de concentração plasmática 3 a 4 horas após a ingestão, com biodisponibilidade relativa de 100%. Os dados farmacocinéticos são lineares entre 1 a 10 mg administrados uma vez ao dia. Nem a alimentação nem a hora da administração do fármaco influenciam a velocidade ou a quantidade do medicamento absorvido. O donepezil liga-se em cerca de 96% às proteínas plasmáticas e possui uma meia-vida de eliminação de cerca de 70 horas, sem relação com a dose, o que permite uma única tomada diária. É metabolizado no fígado pelas isoenzimas CYP 450, 2D6 e 3A4, sofrendo um processo de glicorunidação, dando lugar a quatro metabólitos principais, dois dos quais são sabidamente ativos, e vários metabólitos menores, dos quais nem todos foram ainda identificados. O donepezil e seus metabólitos também são excretados na urina. Cerca de 15% são biotransformados no fígado, aproximadamente 57% na urina e 15% nas fezes. O esquema posológico não requer modificação em pacientes idosos nem em pacientes com disfunções hepáticas ou renais.^{1,2}

O tratamento deverá ser iniciado com 5 mg em dose única administrada preferencialmente à noite, durante 30 dias. A partir desse período e conforme a resposta clínica observada, passará a empregar-se a dose de 10 mg/dia, também uma vez ao dia. Não existem estudos clínicos realizados com doses superiores a esta.^{1,2}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O donepezil é um inibidor reversível da enzima acetilcolinesterase, a qual é responsável pela degradação da acetilcolina no sistema nervoso central.^{1,2}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, anorexia, insônia, câibras musculares e fadiga;^{1,2}

Menos comuns: cefaléia, dor muscular, síncope, equimose, perda de peso, artrite, tontura, depressão, sonhos anormais, sonolência, micção frequente;^{1,2}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- demência do tipo Alzheimer, de intensidade leve a moderada.^{3,4,5,6}

Evidências incompletas:

- demência do tipo Alzheimer, de intensidade moderada a grave;⁷
- demência vascular e demência de Alzheimer com doença cerebrovascular;⁸
- déficit cognitivo em pacientes com doença de Parkinson;⁹
- demência de Alzheimer, de intensidade leve a moderada, em pacientes com síndrome de Down;¹
- déficit cognitivo em pacientes com esclerose múltipla;¹
- déficit cognitivo após lesão traumática cerebral;¹
- sintomas comportamentais e psicológicos na demência de Alzheimer e na demência com corpúsculos difusos de Lewi.¹



CONTRA-INDICAÇÕES

O donepezil não deve ser administrado a pacientes que apresentem hipersensibilidade conhecida ao fármaco ou aos derivados piperidínicos.^{1,2}



INTOXICAÇÃO

Os sinais e os sintomas esperados para uma superdosagem significativa do donepezil são semelhantes a superdoses de outros colinômiméticos. Esses efeitos geralmente envolvem o sistema nervoso central, o sistema nervoso parassimpático e

a junção neuromuscular. Além da fraqueza muscular ou das fasciculações musculares, podem ocorrer alguns ou todos os sinais de uma crise colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrintestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular associado a hipersecreções traqueais e broncoespasmo pode levar a um comprometimento das vias aéreas.^{1,2}

No tratamento, devem ser adotadas medidas gerais de suporte. Nos casos graves, anticolinérgicos como a atropina podem ser empregados como antídoto geral para os colinômiméticos.^{1,2}



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não existem estudos adequados ou bem-controlados em mulheres grávidas. O donepezil deve ser evitado nessa situação.¹

Lactação

Não se sabe se o donepezil é excretado no leite materno. As mulheres recebendo donepezil não devem amamentar.¹

Crianças

Não existem estudos adequados e bem-controlados para documentar a segurança e a eficácia do donepezil nessa faixa etária, sendo necessária extrema cautela nessa situação.¹

Idosos

Seu uso é indicado para essa faixa etária.¹



LABORATÓRIO

Não foram observadas alterações significativas em variáveis laboratoriais hematológicas, renais, hepáticas ou eletrocardiográficas.^{1,2}



PRECAUÇÕES

1. Devido à sua ação farmacológica, os inibidores da colinesterase podem ter efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca. Deve ser administrado com cautela em pacientes com distúrbios supraventriculares de condução ou que fazem uso concomitante com drogas que reduzem significativamente a fre-

quência cardíaca. Raramente, o uso de donepezil esteve associado à bradicardia grave e a episódios de síncope.^{1,2}

2. Sua administração requer cautela em pacientes com doença péptica ulcerosa ou com sangramento gastrintestinal. Não é recomendado em pacientes com obstrução gastrintestinal ou em recuperação de cirurgia gastrintestinal.^{1,2}
3. Deve ser usado com cuidado em pacientes com história de convulsões.^{1,2}
4. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de asma ou DPOC graves devido à sua ação colinômimética.^{1,2}
5. O uso do donepezil não é recomendado a pacientes com obstrução urinária ou em recuperação de cirurgia de bexiga.^{1,2}
6. Como é um inibidor da acetilcolinesterase, pode exacerbar os efeitos de relaxamento muscular da succinilcolina durante a anestesia.^{1,2}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease: pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. *CNS Drugs Rev* 2001; 7(4):353-68.
2. Wilkinson DG. The pharmacology of donepezil: a new treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother* 1999; 1(1):121-35.
3. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med* 1998; 158:1021-31.
4. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998; 50:136-50.
5. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD. A 1-year, randomized, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57:481-88.
6. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
7. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:613-20.
8. Meyer JS, Chowdhury MH, Xu G, Li YS, Quach M. Donepezil treatment of vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977:482-86.
9. Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(6):708-12.



DOXEPINA

Pode ser obtida em farmácias de manipulação.

Obs.: O produto comercial Sinequan (Lab. Pfizer) teve a sua comercialização suspensa.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A doxepina é uma amina terciária do grupo dos tricíclicos. É rápida e completamente absorvida por via oral com alta taxa de ligação protéica. O pico de concentração é atingido entre 2 a 8 horas após a ingestão. A meia-vida é de $\pm$ 6 a 17 horas, permitindo o uso de dose única diária. O fracionamento, no entanto, pode atenuar os efeitos colaterais.¹

As doses variam entre 75 a 300 mg/dia. Deve-se iniciar com 25 mg/dia, aumentando 25 mg a cada 2 dias, ou mais rapidamente se houver boa tolerância, até atingir a dose entre 75 e 200 mg/dia, definida em função de efeitos colaterais, peso, idade, etc. A dose diária pode ser administrada em dose única no final da tarde. Deve ser tomada pela manhã, em caso de insônia, ou dividida em 2 a 3 doses para maior conforto do paciente quando ocorrerem efeitos colaterais. Evita-se, assim, picos séricos elevados. Os efeitos colaterais podem ocorrer após a primeira dose, mas os terapêuticos só aparecem depois de 10 a 15 dias.¹

A eficácia da doxepina foi comprovada no tratamento da depressão.^{2,3} Em psiquiatria, tem sido utilizada ainda no tratamento da distímia⁴ e da insônia primária.⁵ Em medicina, foi utilizada no tratamento da dor crônica,⁶ como coadjuvante no tratamento de pacientes com úlcera péptica duodenal, devido à sua ação sobre os receptores H1 e H2.⁷ Particularmente em dermatologia, sua eficácia foi comprovada no tratamento de dermatites atópicas, como antipruriginoso, tanto administrada sob a forma de comprimidos como sob a de cremes de uso tópico.^{8,9}

A resposta como antidepressivo ocorre geralmente após um período de 4 a 6 semanas de sua administração em doses terapêuticas. Caso o paciente responda, manter a dose estabelecida entre 6 a 18 meses após o desaparecimento dos sintomas em episódios isolados de depressão maior e de 3 a 5 anos em depressões recorrentes. Caso não

responda, recomenda-se fazer uma dosagem sérica do antidepressivo, e, se os níveis estiverem abaixo de 200 µg/mL, aumentar a dose até 250-300 µg/dia, em um novo período de teste. Se por algum motivo houver a necessidade de uma interrupção abrupta, lembrar que é possível, embora rara, uma síndrome de retirada (irritabilidade, desconforto gástrico, insônia, ansiedade, inquietação), razão pela qual o medicamento deve ser gradualmente retirado.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Quando comparada à imipramina, a doxepina possui menos ação noradrenérgica, mais serotonérgica (5HT1), mais anti-histaminérgica (3 vezes e, portanto, mais sedativa) e mais bloqueadora α -1-adrenérgico.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação, ejaculação retardada, ganho de peso, hipotensão postural, sedação, sonolência, tonturas, visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorréia, aumento do apetite, calorões, cefaléia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo, de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hiperreflexia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náuseas, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, síndrome noradrenérgica precoce, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigens, virada maníaca, vômitos, xerofthalmia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior.^{1,2,3}

Evidências incompletas:

- distímia;⁴
- insônia primária;⁵
- dor crônica;⁶
- em pacientes com úlcera péptica duodenal, devido à sua ação sobre os receptores H1 e H2;⁷
- como antipruriginoso.^{8,9}



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio recente (3 a 4 semanas);
- prostatismo ou retenção urinária;
- íleo paralítico;
- bloqueio de ramo;
- em pacientes hipersensíveis ao medicamento.

Relativas

- Uso concomitante de IMAOs;
- outras alterações na condução cardíaca;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- gravidez/lactação;
- convulsões;
- glaucoma de ângulo estreito;
- pacientes com patologia da tireóide (hipertireoidismo ou hipotireoidismo, usando T3 ou T4), por aumento da possibilidade de efeitos cardiotoxícos.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda caracteriza-se por breve fase de excitação e inquietude, seguida de sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, miíase, alucinações, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para o coma, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueios e extrasístoles), podendo ocorrer óbito.

Doses maiores que 1 g são geralmente tóxicas, sendo as maiores que 2 g potencialmente letais. A toxicidade deriva dos efeitos do tipo quinidina.

Manejo

- Interromper o uso da doxepina e, dependendo da gravidade, internar em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas; se não ocorrerem alterações de consciência, do ECG, hipotensão ou convulsões, o pa-

ciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.

- Evitar uso de antipsicóticos (exceto para agitação intensa), pois eles podem aumentar o estado de confusão em vez de atenuá-lo.
- Induzir o vômito ou fazer lavagem gástrica se a ingestão for recente.
- Monitorar funções vitais (incluindo ECG) por alguns dias, completando o exame físico.
- Fazer exames laboratoriais e solicitar dosagem sérica de tricíclicos.
- A neostigmina (Prostigmine®) pode ser utilizada. É contra-indicada em casos de coma, convulsões ou arritmias cardíacas graves. Usar 1 a 2 mg, EV, lento, a cada 30 a 60 minutos; ou 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos.
- Caso haja hipotensão, manter o paciente em decúbito elevando as pernas.
- Se ocorrerem convulsões, usar diazepam EV.
- Em caso de arritmias ventriculares, administrar lidocaína, propranolol ou fenitoína.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Alguns estudos retrospectivos e relatos de casos associaram o uso de tricíclicos no primeiro trimestre de gestação com o surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos em grandes populações e uma meta-análise recente concluíram que não há associação significativa entre o uso de tricíclicos e essas malformações.¹⁰ Não existem estudos que indiquem teratogenicidade da doxepina, seja em humanos ou em animais, embora não esteja comprovado que seu uso seja seguro na gravidez.

Existem relatos de síndrome de retirada com irritabilidade, convulsões, hipotonia, taquipnéia, taquicardia, cianose, dificuldade respiratória e de sucção em recém-nascidos de mães expostas a antidepressivos tricíclicos. Não há associação entre o uso de antidepressivos tricíclicos e o déficit no desenvolvimento neuropsicomotor.

Lactação

Relatos e estudos apontam que a presença de antidepressivos tricíclicos e/ou seus metabólitos ativos é baixa no leite materno. Alguns estudos, entretanto, demonstram que o metabólito ativo da doxepina possui uma meia-vida longa e está associado com acúmulo no lactente, sonolência e depressão respiratória. Caso seu uso seja indispensável, suspender o aleitamento¹¹.

Crianças

Os tricíclicos têm sido utilizados na infância para controle da enurese noturna e no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.

A meia-vida dos tricíclicos, em crianças, parece reduzida (6 a 15 horas), recomendando-se a administração em duas doses diárias. As crianças são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotoxicos de convulsivantes das altas doses de doxepina. Doses usuais podem ser letais.

O relato de mortes súbitas em crianças que fazem uso de tricíclicos (principalmente desipramina) faz com que se deva tomar o máximo de cuidado ao se prescrever o medicamento, especialmente em relação a seus efeitos cardíacos.

Por essas razões, é recomendável realizar uma monitorização cuidadosa em crianças (até 16 anos), sobretudo se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita.

- Fazer uma avaliação cardiológica prévia com ECG basal.
- Realizar novo ECG a cada aumento da dose e novo ECG quando se atinge a dose máxima.
- Utilizar como limites os seguintes critérios:
 - intervalo PR menor ou igual a 0,21 segundos;
 - intervalo QRS menor ou igual a 0,12 segundos ou 30% maior que o intervalo QRS do ECG basal;
 - intervalo QTC menor ou igual a 0,450 segundos.

Se esses limites forem ultrapassados, solicitar a consultoria de um cardiologista pediátrico.

Recomenda-se também medidas rotineiras da pressão arterial, levando-se em conta os seguintes critérios:

- aumento máximo de 20 batimentos por minuto;
- pressão sistólica: 130 mmHg;
- pressão diastólica: 85 mmHg.

O ajuste das doses pode ser mais difícil nos adolescentes e nas crianças do que em adultos devido a uma depuração mais rápida.

As doses iniciais são de 10 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg) conforme o peso da criança, aumentando-se a dose em 20 ou 30% a cada 4 e 5 dias. Quando forem atingidas doses diárias de 3 mg/kg, deveriam ser determinadas as concentrações séricas em estado de equilíbrio (1 semana) e realizar novo ECG. Se o paciente tolera bem o medicamento e seus efeitos colaterais, e se não houver indícios de alterações no ECG, pode haver um no-

vo aumento de 20 a 30% da dose a cada 2 semanas, lembrando que, em cada aumento, deve ser realizada a rotina recém-descrita.

As dosagens séricas são importantes, já que parece haver correlação entre níveis acima de 250 µg/mL e ocorrência das complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução cardíaca e aumento na pressão diastólica (diferente do que ocorre no adulto quando pode ocorrer hipotensão postural).

Idosos

Existe pelo menos um estudo que utilizou a doxepina em idosos, tendo demonstrado uma eficácia comparável à da paroxetina, embora com mais efeitos colaterais anticolinérgicos, sedação e confusão³.

Em idosos, deve-se utilizar com cautela em pacientes com impulsividade e prejuízo da memória, pelo risco de superdose deliberada ou acidental. Como é um fármaco com efeitos anticolinérgicos pronunciados, os maiores riscos são de produzir hipotensão postural, retenção urinária por hipertrofias de próstata e *delirium*, pois os idosos são muito sensíveis aos efeitos colaterais. Os riscos maiores para reações adversas ocorrem principalmente com pacientes debilitados, com problemas físicos e que utilizam outros fármacos concomitantemente. Por essas razões, o fármaco preferido dentre os tricíclicos em idosos é a nortriptilina, ou então um ISRS. Recomendações para o uso de doxepina em idosos:

- fazer uma cuidadosa avaliação dos possíveis problemas cardíacos e observar se não há contra-indicações;
- observar se não surgem problemas como hipotensão postural, taquicardia ou arritmias e verificar a frequência cardíaca, o ECG e, eventualmente, fazer dosagens laboratoriais sem, contudo, esquecer de dividir a dose em várias tomadas diárias, caso haja necessidade de altas doses;
- ficar atento a interações com outros fármacos;
- recomendar ao paciente que tome cuidado ao levantar-se da cama, ou ao fazer movimentos bruscos. Há sempre risco de hipotensão, com quedas e fraturas.



LABORATÓRIO

Efeitos favoráveis ocorrem, em geral, com níveis entre 100 e 250 µg/mL de doxepina. As doses de-

vem ser feitas 10 a 14 horas após a última dose antes de dormir. O paciente deve estar em dose estável pelo menos há 5 dias. Doses acima de 500 µg/mL podem representar risco de cardiotoxicidade e revelar um paciente com metabolização lenta.

O monitoramento da concentração plasmática dos tricíclicos pode ser feito:

- sempre que a resposta terapêutica não foi a esperada após 6 semanas de doses adequadas;
- quando há suspeita de que o paciente não esteja tomando o medicamento;
- em crianças e idosos;
- em pacientes com doenças físicas;
- quando ocorrerem reações adversas graves, persistentes ou efeitos colaterais indesejáveis (possibilidade de um metabolizador lento);
- em casos de superdose.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente quanto ao fato de que a doxepina pode causar hipotensão, que é mais séria ao levantar pela manhã. Da mesma forma, lembrar que ela pode reduzir a atenção e os reflexos. Tomar cuidado com atividades que exijam reflexos rápidos (operar máquinas, dirigir carro).
2. Apresentar ao paciente sobre os efeitos colaterais mais comuns (sonolência, boca seca, visão borrada, constipação intestinal), que desaparecem ou diminuem de intensidade depois de 2 a 4 semanas do início do uso, e as medidas possíveis para aliviá-los.
3. Evitar exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações por fotossensibilização.
4. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar doses altas em idosos, crianças e pessoas com suspeita de doença cardíaca.
5. Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de fármaco possível e deixar aos cuidados de um familiar.
6. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o fármaco e iniciar um estabilizador do humor caso seja necessário.
7. Pode provocar agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a de um antipsicótico.
8. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há uma preferência por sua retirada prévia, o que poderia reduzir eventuais riscos e permitir observar melhor o efeito das duas terapêuticas.
9. Não há necessidade de suspender a doxepina antes de anestesia.
10. Alertar o paciente sobre o fato de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, et al. Doxepin up-to-date: a review of its pharmacological properties and efficacy with particular reference to depression. *Drugs* 1977;13:161-218.
2. Sandor P, Baker B, Irvine J, Dorian P, McKessok D, Mendlowitz S. Effectiveness of fluoxetine and doxepin in treatment of melancholia in depressed patients. *Depress Anxiety* 1998;7(2):69-72.
3. Dunner DL, Conh JB, Walshe T, et al. Two comined, multicenter double-blind studies of paroxetine and doxepin in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:57-60.
4. Waring EM, Chamberlaine CH, McCranke EW, et al. Dysthymia: a randomized study of cognitive marital therapy and antidepressants. *Can J Psychiatry* 1988; 33(2):96-9.
5. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(6):453-63.
6. Hamroff SR, Weiss JL, Lerman JC, et al. Doxepin's effects on chronic pain and depression: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1984; 45:47-53.
7. Andersen OK, Bergsaker-Aspoy J, Halvorsen L, Giercksky KE. Doxepin in the treatment of duodenal ulcer. A double-blind clinical study comparing doxepin and placebo. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19(7):923-5.
8. Goldsobel AB, Rohr AS, Siegel SC, et al. Efficacy of doxepin in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:867-73.
9. Drake LA, Millikan LE. The antipruritic effect of 5% doxepin cream in patients with eczematous dermatitis. Doxepin Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131(12):1403-8.
10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.
11. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9): 1132-7.



DROPERIDOL

DROPERDAL (Lab. Cristália)

- Embalagens com 50 ampolas de 1 mL com 2,5 mg;
- caixas com 50 frascos ampolas de 10 mL com 2,5 mg/mL.

NILPERIDOL (Lab. Cristália) (Associação de citrato de fentanila e droperidol)

- Caixas com 50 ampolas de 2 mL;
- frascos ampolas de 10 mL.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O droperidol pertence ao grupo das butirofenonas e só é disponível na forma parenteral. Possui um início de ação rápida: 3 a 10 minutos após uma injeção IM, e o pico ocorre em 30 minutos, persistindo os efeitos por 2 a 4 horas. A meia-vida é de aproximadamente 2 horas. Liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (85 a 90%). Sua metabolização é hepática, e sua excreção, por via renal. Seu uso limita-se, praticamente, a situações emergenciais em pacientes psicóticos muito agitados.

A dose média usual é de 2,5 a 10 mg IM, para pacientes muito agitados. A maioria dos pacientes apresenta melhora importante com 5 mg. O uso EV raramente faz-se necessário.¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Além do bloqueio dopaminérgico, produz também bloqueio α -1-adrenérgico e colinérgico, sendo que seus efeitos anticolinérgicos não são significativos. Comparado com o haloperidol, tem início de ação mais rápido, menor duração do efeito antipsicótico e é mais sedativo. Possui poucos efeitos cardiovasculares.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: disartria, tonturas, sedação.

Menos comuns: acatisia, agitação, alteração do ECG, amenorréia, anafilaxia, anorgasmia, arritmias, boca seca, broncoespasmo, câibras, constipação, convulsão, crises oculogíras, desregulação

da temperatura, déficit de atenção, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, espasmo de laringe, ejaculação retardada, galactorréia, ginecomastia, inquietude, hiperkinesia, hipotensão postural, icterícia, impotência, parkinsonismo, rash cutâneo, retenção urinária, rigidez muscular, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, taquicardia, tonturas, torcicolo, tremores finos, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- episódios psicóticos agudos com muita agressividade e agitação (boa opção por ser disponível em forma parenteral e ter rápido início de ação);²
- sedação pré-anestésica (uso liberado pelo FDA)³;
- como antiemético.⁴

Evidências incompletas:

- tratamento da enxaqueca.⁵



CONTRA-INDICAÇÕES

Parece não haver contra-indicações, já que seu uso é esporádico.



INTOXICAÇÃO

Sedação, indiferença psíquica, agitação, confusão, desorientação, convulsões, rigidez muscular, salivação, movimentos anormais, hipertonía, febre, convulsões, extrapiramidalismo, coma.

Utilizar medidas de suporte e de combate aos efeitos adversos: anticolinérgicos, hidratação, respiração assistida se necessário, aquecimento do corpo e observação por pelo menos 24 horas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso do droperidol é limitado quase que exclusivamente a crises agudas de agitação em pacientes psicóticos. Não é teratogênico em animais e foi usado muito esporadicamente em grávidas. Avaliar risco/benefício.

Lactação

As butirofenonas são excretadas no leite e, por isso, recomenda-se evitar a amamentação durante sua administração.

Crianças

Não foi estabelecido que o uso de droperidol em crianças com menos de 2 anos de idade seja seguro. Sua administração foi descrita em crianças hospitalizadas e em atendimento ambulatorial, com agitação importante.^{6,7}



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos e sua atenção ficam diminuídos com o droperidol. Aguardar pelo menos 10 horas após uma dose de até 5 mg, e 24 horas após doses mais altas.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool ou de outros sedativos do SNC, pois ocorre potencialização dos efeitos sedativos.
3. Evitar o uso do droperidol associado a IMAOs. Pode ocorrer potencialização dos efeitos hipotensores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S. The pharmacological basis of therapeutics, 9ª ed., cap. 18, pp. 399-430, McGraw-Hill, New York, USA, 1996.
2. Brown ES, Dilsaver SC, Bowers TC et al. Droperidol in the interim management of severe mania: case reports and literature review. Clin. Neuropharmacology 1998; 21(5):316-318.
3. Yamamoto S, Yamaguchi H, Sakaguchi M, Yamashita S, Satsumae T. Preoperative droperidol improved postoperative pain relief in patients undergoing rotator-cuff repair during general anesthesia using intravenous morphine. J Clin Anesth 2003;15(7):525-9.
4. Lee Y, Lai HY, Lin PC, Lin YS, Huang SJ, Shyr MH. A dose ranging study of dexamethasone for preventing patient-controlled analgesia-related nausea and vomiting: a comparison of droperidol with saline. Anesth Analg 2004; 98(4):1066-71.
5. Evans RW, Young WB. Droperidol and other neuroleptics/antiemetics for the management of migraine. Headache 2003;43(7):811-3.
6. Joshi PT, Hamel L, Joshi RT et al. Droperidol in hospitalized children. J. Am. Acad. Child Adolesc Psychiatry 1998; 37(8): 802-804.
7. Sorrentino A. Chemical restraints for the agitated, violent, or psychotic pediatric patient in the emergency department: controversies and recommendations. Curr Opin Pediatr 2004;16(2):201-5.



DULOXETINA

CYMBALTA (Lab. Lilly)

- Caixas com 14 e 28 cápsulas de 30 e 60 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A duloxetina é um novo inibidor duplo da recaptação de serotonina e noradrenalina, a qual tem sido proposta para o tratamento de depressão maior, especialmente naqueles quadros acompanhados de queixas de dor¹⁻³, e de incontinência urinária de estresse (quadro de perda involuntária de urina em mulheres ao tossir, rir, espirrar, etc.).⁴⁶

Como é um fármaco novo, há dados limitados sobre sua farmacocinética. Sua meia-vida varia entre 10 a 15 horas, atinge equilíbrio de concentração plasmática (*steady-state*) após três dias de administração diária por via oral.^{7,8}

Possui uma farmacocinética linear, ou seja, sua concentração plasmática aumenta linearmente com o aumento das doses. É metabolizada extensamente pelo fígado e excretada por via renal⁸. Inibe a CYP2D6 de forma potente; portanto, pode interferir no metabolismo de outros fármacos como a desipramina, aumentando seus níveis séricos. O grau de inibição dessa enzima é maior do que o causado pela sertralina e menor do que do que o provocado pela paroxetina.⁹

A interrupção abrupta da duloxetina pode provocar uma síndrome de abstinência semelhante a que ocorre com a venlafaxina (mal-estar, náuseas, cefaléia, tontura, parestesias, aumento da pressão arterial), razão pela qual o medicamento deve ser gradualmente retirado.¹⁰

Para o tratamento da depressão, são utilizadas doses que variam entre 60 e 120 mg administradas oralmente em uma ou duas tomadas diárias. O aumento dessas doses deve ser feito gradualmente em um período de aproximadamente 3 semanas até a dose máxima de 120 mg/dia, 2 vezes por dia.¹⁻³ Doses superiores a 120 mg podem causar aumento de pressão arterial e devem ser evitadas. Para a incontinência urinária de estresse, doses únicas de 80mg/dia têm sido propostas.⁴⁻⁶



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A duloxetine é um inibidor duplo da recaptação de serotonina e noradrenalina em doses de 60 a 120mg/dia. Essa inibição é balanceada e potente, maior do que a da venlafaxina em estudos *in vitro* e *in vivo*.^{11,12} Um estudo com doses de 20 mg até no máximo 60 mg em voluntários saudáveis evidenciou que, nessas doses, age como bloqueador da recaptação de serotonina.¹³ Inibe fracamente a recaptação de dopamina¹⁴ e não possui afinidade significativa por receptores muscarínicos, histaminérgicos, beta-adrenérgicos, dopaminérgicos D2, serotoninérgicos e opióides.⁸



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: astenia, boca seca, cefaléia, constipação, insônia, náuseas, efeitos colaterais sexuais, sonolência, sudorese, tontura.

Menos comuns: acatisia, agitação, anorexia, alteração na ejaculação, aumento da pressão arterial (dose-dependente), diarreia, *rash* cutâneo, tremor, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior acompanhada de sintomas físicos (especialmente queixas de dor);¹⁻³
- incontinência urinária de estresse.⁴⁻⁶

Evidências incompletas:

- dor crônica.¹⁰



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Em pacientes hypersensíveis ao fármaco;
- insuficiência hepática, renal e/ou cardíaca grave.

Relativas

- HAS.



INTOXICAÇÃO

Ainda não há informações disponíveis sobre quadros de intoxicação com esse fármaco.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

A segurança do uso da duloxetine durante a gravidez e na lactação ainda não foi estabelecida.

Crianças

Os estudos *in vivo* realizados com a duloxetine envolveram homens e mulheres entre 18 a 60 anos, não tendo ainda sido testada em crianças.

Idosos

A eficácia e a tolerância da duloxetine não foram ainda testadas em idosos.



LABORATÓRIO

Não há necessidade de dosagem de níveis séricos, pois a duloxetine não causa interferência clínica significativa na função cardíológica nem em exames laboratoriais. Não é necessária a monitorização laboratorial com o uso desse fármaco.⁸



PRECAUÇÕES

1. Doses de duloxetine maiores do que 120 mg/dia podem causar hipertensão, devendo ser evitadas.
2. A interrupção abrupta da duloxetine pode provocar uma síndrome de abstinência semelhante à que ocorre com a venlafaxina (mal-estar, náuseas, cefaléia, tontura, parestesias, aumento da pressão arterial), razão pela qual o medicamento deve ser gradualmente retirado.¹⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression J Psychiatr Res 2002;36(6):383-90.
2. Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry 2002;63(4):308-15.

3. Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):225-31.

4. Dmochowski RR, Miklos JR, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo for the treatment of North American women with stress urinary incontinence. *J Urol* 2003 ; 170(4 Pt 1): 1259-63.

5. Bump RC, Norton PA, Zinner NR, Yalcin I; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Mixed urinary incontinence symptoms: urodynamic findings, incontinence severity, and treatment response. *Obstet Gynecol* 2003; 102(1): 76-83.

6. Norton PA, Zinner NR, Yalcin I, Bump RC; Duloxetine Urinary Incontinence Study Group. Duloxetine versus placebo in the treatment of stress urinary incontinence : *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(1): 40-8.

7. Karpa KD, Cavanaugh JE, Lakoski JM . Duloxetine pharmacology: profile of a dual monoamine modulator. *CNS Drug Rev* 2002 ; 8(4): 361-76.

8. Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(2): 161-7.

9. Skinner MH, Kuan HY, Pan A, Sathirakul K, Knadler MP, Gonzales CR, Yeo KP, Reddy S, Lim M, Ayan-Oshodi M, Wise SD. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(3): 170-7.

10. Schatzberg AF, Cole JO, De Battista C. Antidepressants. In: *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 4th ed. American Psychiatric Publishing Inc. 2003.

11. Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson DL, Hemrick-Luecke SK, Wong DT. Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25(6):871-80.

12. Chalon SA, Granier LA, Vandenhende FR, Bieck PR, Bymaster FP, Joliat MJ, Hirth C, Potter WZ. Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: a double-blind, controlled study. : *Neuropsychopharmacology* 2003 ; 28(9):1685-93.

13. Turcotte JE, Debonnel G, de Montigny C, Hebert C, Blier P. Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24(5): 511-21.

14. Berk M, du Plessis AD, Birkett M, Richardt D. An open-label study of duloxetine hydrochloride, a mixed serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, in patients with DSM-III-R major depressive disorder. *International Clinical Psychopharmacology* 1977; 12:137-140.



ESCITALOPRAM

LEXAPRO (Lab. Lundbeck-Abbott)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O escitalopram é rapidamente absorvido depois da administração oral, alcançando uma concentração sérica máxima cerca de 4 horas após a ingestão. A meia-vida de eliminação é de 27 a 32 horas, o que permite a administração de uma única dose diária.

Os parâmetros farmacocinéticos indicam que 10 mg de escitalopram são bioequivalentes a 20 mg de citalopram em relação às concentrações plasmáticas.¹ Também foi demonstrado que não há diferença significativa entre ambas em relação à excreção renal.

O escitalopram possui uma farmacocinética linear (os níveis séricos aumentam proporcionalmente ao aumento da dose) em doses que variam de 10 a 30 mg. É biotransformado em nível hepático em seu metabólito desmetilado (S-desmetilcitalopram = S-DCT). Em relação à sua capacidade de inibir isoenzimas do sistema microsossomial hepático P-450, experimentos *in vitro* demonstraram pouca ou nenhuma inibição em 1 A 2, 2C9, 2D6, 2E1 e 3 A 4, sugerindo que esse fármaco possui baixa probabilidade de estar envolvido em interações farmacocinéticas clinicamente relevantes em humanos.

Para adultos jovens, sugere-se iniciar com meio comprimido (5 mg/dia) por cerca de 4 a 5 dias e após passar para um comprimido ao dia (10 mg/dia). Em pessoas acima de 60 anos, a dose sugerida é de meio comprimido ao dia (5 mg/dia).



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Uma molécula é considerada quirál quando possui a sua imagem superposta ao espelho. Essa questão da quiralidade tem se tornado atualmente um tema cada vez mais importante quando da concepção e do desenvolvimento de um novo fármaco.² Isso tem possibilitado, inclusive, uma maior compreensão do papel de muitos eventos farmacologicamente relevantes relacionados a

novos medicamentos. O citalopram, por exemplo, existe como um composto quirál que é uma mistura dos R e S enantiômeros (respectivamente, dextrógiro e levógiro ou sinistro) em uma razão de 1:1 (essa mistura das formas R e S chama-se mistura racêmica). O escitalopram é o S-enantiômero do citalopram (ou seja, é o S-citalopram).³

O escitalopram oxalato é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (5-HT). Estudos pré-clínicos demonstraram que a atividade terapêutica do citalopram residiria no seu isômero-S e que o S-citalopram se ligaria com alta afinidade ao transportador de serotonina.

O S-citalopram, comparativamente ao citalopram, possui uma potência 12 vezes maior como inibidor da recaptação de 5-HT nos sinaptossomas cerebrais de ratos. Nesses experimentos, o R-enantiômero do citalopram foi 167 vezes menos potente que o S-citalopram. Dados de microdiálise mostraram que o S-citalopram, mas não o R-citalopram, aumenta os níveis de 5-HT no córtex frontal de ratos.⁴

Em relação à seletividade do escitalopram, foi demonstrado que ele não apenas é um potente inibidor da recaptação de 5-HT (com um potência 30 vezes maior do que o R-citalopram), mas também que é um composto com seletividade pelo transportador de 5-HT. O escitalopram demonstrou pouca ou nenhuma afinidade por mais de 150 diferentes receptores (incluindo D1, D2, 5-HT1a, 5-HT2a, μ 1, μ 2, b, H1, muscarínicos. Interessante é que a moderada afinidade do citalopram aos receptores H1 parece ser devida ao seu R-isômero).⁵



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: diarreia, insônia, náuseas, retardo na ejeção, sonolência, tontura.⁶

Menos comuns: boca seca, constipação, fadiga, sintomas gripais, sudorese.⁶



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior.^{6, 7}



INTOXICAÇÃO

Ainda não há relato na literatura de casos de intoxicação com o escitalopram. Entretanto, provavelmente o manejo deve ser sintomático como o que ocorre nos de intoxicação com o citalopram. Os sintomas com o citalopram são de taquicardia, cefaléia, náuseas, tremores nas mãos, sudorese, tontura, sonolência, coma, crise convulsiva, cianose e hiperventilação.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não há dados na literatura referentes ao seu uso durante a gravidez.

Crianças

Não há experiência disponível, devendo ser evitado seu uso em crianças.

Idosos

Os idosos (mais de 60 anos) tendem a necessitar de doses mais baixas. Sugere-se iniciar com 5mg/dia (meio comprimido) e apenas aumentar a dose para 10 mg/dia se após 6 a 8 semanas não ocorrer resposta antidepressiva.



LABORATÓRIO

Não há dados na literatura a respeito da relação entre os níveis séricos do escitalopram e a resposta clínica, bem como sobre eventuais interferências em exames ou testes de laboratório.



PRECAUÇÕES

1. Provavelmente, assim como ocorre com o citalopram, deve-se evitar a sua associação com IMAOs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wade A, Lemming M, Hedegaard B. Escitalopram 10mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. Int Clin Psychopharmacol 2002; 17: 95-102.
2. Agranat I, Caner H, Calwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. Nature Reviews/Drug Discovery 2002; 1: 753-768.

3. Burke W, Kratochvil C. Stereoisomers in Psychiatry: the case of escitalopram. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4 (1): 20-24

4. Montgomery S, Loft H, Sánchez C, Reines E, Papp M. Escitalopram (S-Enantiomer of citalopram): clinical efficacy and onset of action predicted from a rat model. *Pharmacol and Toxicology* 2001; 88: 282-286.

5. Burke W. Escitalopram. *Expert Opin Investig Drugs* 2002; 11(10): 1477-1486.

6. Burke W, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (4): 331-336.

7. Gorman J, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 2002; 7 (suppl 1): 40-44.



ESTAZOLAM

NOCTAL (Lab. Abbott)

- Caixas com 20 comprimidos de 2 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

É um derivado benzodiazepínico da categoria triazolol, com atividade predominante hipnótico-sedativa. Possui ainda outras ações comuns aos BZDs: ação ansiolítica, anticonvulsivante e relaxante muscular. É absorvido rapidamente pelo duodeno, sendo detectado no sangue 30 minutos após a ingestão. O pico plasmático é atingido entre 1 a 6 horas; a meia-vida de eliminação varia de 8,3 a 31,2 horas, 17 horas em média, e o estado de equilíbrio é atingido em 3 dias. A cinética de acumulação e de eliminação do estazolam pode ser classificada como intermediária entre os BDZs de curta ação, como o oxazepam, e os de longa ação, como o diazepam. É oxidado no fígado, onde é transformado em pelo menos 4 metabólitos distintos, aparentemente inativos. É altamente lipossolúvel. O estazolam não estimula nem inibe enzimas hepáticas. Cerca de 80% da droga é eliminada pela urina, e o restante, pelas fezes. Menos de 4% da droga é eliminada inalterada.¹⁻³

O estazolam é utilizado basicamente no tratamento da insônia, tendo sido aprovado pelo FDA para essa finalidade. Sua eficácia foi estabelecida em ensaios clínicos controlados e em laboratórios de sono, e é semelhante à do flurazepam, eventualmente com um perfil de efeitos colaterais mais

favorável, e à da zopiclona. Em doses de 1 a 2 mg antes de deitar, melhora de forma significativa a latência, a profundidade e o tempo total do sono em adultos com insônia crônica. Estudos de longo prazo indicam que o estazolam (2 mg/dia) permanece efetivo como hipnótico por pelo menos 6 semanas de uso contínuo sem indícios de desenvolver tolerância. É efetivo tanto no tratamento da insônia situacional como também melhora a qualidade do sono associado à depressão ou ansiedade moderada ou grave.⁴⁻⁷

Também se revelou eficaz no tratamento da insônia de pacientes com ansiedade generalizada.⁸

Os pacientes com DBPOC, sem marca da alteração na função pulmonar, podem ser tratados com estazolam em uma dose diária de 2 mg. Contudo, deve ser usado com precaução como todos os outros BZDs. Em pacientes idosos, a dose diária inicial recomendada é de 0,5 a 1 mg, podendo ser aumentada com precaução. A dose média diária é de 2 mg/dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O estazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.^{9,10}

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.^{9,10}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, fadiga, hipocinesia, insônia de rebote, sedação, sonolência, tonturas.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, ansie-

dade (após algumas semanas de uso), anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia (FDA).⁴⁻⁷

Evidências incompletas:

- insônia em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

- *Miastenia gravis*;
- insuficiência respiratória (DBPOC);
- insuficiência hepática e renal graves;
- hipersensibilidade ao fármaco.



INTOXICAÇÃO

O paciente apresenta sonolência, ataxia, disartria, diminuição dos reflexos, podendo evoluir até o coma. Não há registros de óbitos decorrentes do abuso de estazolam.

Manejo

- Levar imediatamente a um serviço de emergência.
- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Realizar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O flumazenil (Lanexat®) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações.

Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após repetidas doses de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a solicitação de um *screening* de urina para detecção de outras drogas.

Obs.: Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Os BZDs, em princípio, devem ser evitados no primeiro trimestre da gravidez, pois estudos iniciais apontavam para uma associação entre o seu uso nesse período e o aumento da ocorrência de fenda palatina e lábio leporino, o que vem sendo questionado atualmente.

Como não existem estudos envolvendo humanos que comprovem a segurança do uso do estazolam na gravidez, deve-se evitar a sua utilização.

A concentração dos benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que um adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, sobretudo se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária. Alguns recém-nascidos podem apresentar letargia e alterações eletrencefalográficas se as mães utilizarem altas doses de BZDs por ocasião do parto e ao final da gravidez.

Lactação

Estudos em ratos mostraram que o estazolam é excretado no leite, não devendo, portanto, ser administrado para mulheres que amamentam, pois pode produzir sonolência, apatia, dificuldade de sucção e letargia nos bebês. Se houver necessidade do seu uso prolongado e em altas doses, sugerir a descontinuação do aleitamento natural.

Crianças

Em geral, as crianças em geral são, como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais dos benzodiazepínicos devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças

hipercinéticas. Devido à falta de experiências clínicas, não é recomendado para uso em crianças menores de 12 anos.

Idosos

A metabolização do estazolam é mais lenta em idosos e, por isso, os efeitos adversos são, em geral, mais graves (quadros confusionais).

Quando há comprometimento cerebral, pode ocorrer facilmente uma excitação paradoxal com o uso de BZDs. Tem-se recomendado em idosos o uso preferencial de benzodiazepínicos 3-hidroxi de metabolização mais rápida (oxazepam, lorazepam). Deve-se ajustar a dose, já que podem responder com ataxia ou sedação excessiva.

Um estudo-piloto observou em 10 pacientes com mais de 60 anos com insônia que receberam de 1 mg de estazolam durante 4 semanas, mediante polissonografia. O estazolam diminuiu significativamente o tempo de sono, o acordar durante a noite, aumentou o tempo total de sono, ocorreu insônia de rebote na primeira noite depois da interrupção do tratamento, mas não na seguinte, concluindo os autores que o estazolam, 1 mg, é um medicamento seguro para pacientes idosos.



LABORATÓRIO

A dosagem sérica não é utilizada rotineiramente.

Os BZDs interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. O estazolam tem uma meia-vida intermediária; estudos mostram que sintomas residuais são observados ao longo do dia seguinte.^{1,4} Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade têm tendência a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência.

6. Recomenda-se cautela em pacientes com função hepática e função renal comprometidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allen MD, Greenblatt DJ, Arnold JD. Single- and multiple-dose kinetics of estazolam, a triazolo benzodiazepine. *Psychopharmacology* 1979; 66(3):267-74.
2. Machinist JM, Bopp BA, Anderson DJ, Granneman GR, Sonders RC, Tolman K, Buchi K, Rollins D. Metabolism of 14C-estazolam in dogs and humans. *Xenobiotica* 1986;16(1):11-20.
3. Wang JS, DeVane CL. Pharmacokinetics and drug interactions of the sedative hypnotics. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37(1):10-29.
4. Dominguez RA, Goldstein BJ, Jacobson AF, Steinbook RM. Comparative efficacy of estazolam, flurazepam, and placebo in outpatients with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1986;47(7):362-5.
5. Cohn JB, Wilcox CS, Bremner J, Ettinger M. Hypnotic efficacy of estazolam compared with flurazepam in outpatients with insomnia. *Clin Pharmacol* 1991;31(8):747-50.
6. Pierce MW, Shu VS, Groves LJ. Safety of estazolam. The United States clinical experience. *Am J Med.* 1990 Mar 2;88(3A):125-175.
7. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA, Ware JC. Estazolam and flurazepam: a multicenter, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia. *J Clin Pharmacol* 1990; 30(5):461-7.
8. Post GL, Patrick RO, Crowder JE, Houston J, Ferguson JM, Bielski RJ, Bailey L, Pearlman HG, Shu VS, Pierce MW. Estazolam treatment of insomnia in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11(4):249-53.
9. Haefely W. The biological basis of benzodiazepine actions. *J of Psychoact Drugs* 1983; 15:19-39.
10. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. Cambridge: University Press, 1997. Cap. 7.



FENELZINA

NARDIL (Lab. Parke-Davis)

- Vidros contendo 100 comprimidos de 15 mg.

OBS.: Não é comercializado no Brasil.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A fenelzina é rapidamente absorvida oralmente, atingindo picos plasmáticos cerca de 2 horas após a ingestão. É biotransformada por acetilação, no fígado, e eliminada rapidamente. Outra possível rota de metabolização da fenelzina é a N-metila-

ção. Não há nenhuma informação sobre o envolvimento do citocromo P450 nos vários passos do metabolismo da fenelzina.^{1, 2}

Inicia-se com 15 mg diários por três dias; aumentar 15 mg/dia a cada três dias até atingir uma dose de 30 a 60 mg/dia (na dose de 60 mg/dia, ocorre geralmente, 80% de inibição da MAO). A dose pode ser aumentada 10 mg/semana até 50 a 60 mg, sendo que 90 mg/dia é a dose máxima usualmente prescrita. Após a retirada do fármaco, deve-se ter em mente que a MAO leva cerca de 2 semanas para ser desbloqueada. Nesse período, permanece o risco de interações medicamentosas e com alimentos.¹⁻³



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A fenelzina é um antidepressivo inibidor não-reversível da monoaminoxidase (IMAO) hidrazínico, que inibe predominantemente a MAO tipo A (que degrada preferencialmente a serotonina e a norepinefrina) e, em menor grau, a MAO B (que degrada a dopamina). Com essa ação, aumenta a disponibilidade de monoaminas neurotransmissoras: NE, 5HT, e DA. A fenelzina também produz um metabólito não-IMAO, a feniletildenohidrazina, que inibe a enzima degradadora do ácido γ -aminobutírico (GABA), elevando assim os níveis deste último. O aumento da concentração cerebral do GABA seria responsável em parte por ações anti-pânico, ansiolíticas e anticonvulsivantes e tornaria a fenelzina um antidepressivo de escolha para pacientes com epilepsia^{1,4}. O bloqueio da MAO atinge o máximo dentro do período de 5 a 10 dias e prossegue por várias semanas (cerca de 2) após a retirada (até que novas enzimas sejam sintetizadas). Apresenta um risco um pouco menor de desencadear crises hipertensivas na presença de tiramina, sendo, entretanto, mais hepatotóxica que a tranilcipromina.

Estudos mostram que apesar da reconhecida eficácia dos IMAOs para o tratamento de transtornos do humor e de ansiedade, seu uso vem declinando nas últimas 3 décadas. Os principais motivos para essa diminuição na prescrição são os efeitos colaterais temidos pelos psiquiatras como as crises hipertensivas⁵.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: agitação, anorgasmia, aumento das transaminases hepáticas, aumento do apetite, bradicardia, cefaléia, cólica abdominal, diminuição da libido, fadiga, fraqueza, ganho de peso, hiper-reflexia, hipotensão postural, insônia/sonolência diurna, mioclonia, sedação, síndrome da fadiga ao entardecer, tonturas, vertigens.

Menos comuns: abstinência, agranulocitose, boca seca, câibras, cefaléia, ciclagem rápida, constipação, convulsão, crises hipertensivas, dano hepatocelular progressivo fatal, déficit de atenção, diarreia, edema, edema de glote, ejaculação retardada, hipernatremia, hiporreflexia, impotência sexual, icterícia, inquietude, nistagmo, mialgia, neuropatia periférica, parestesias, precipitação do glaucoma, retenção urinária, sonhos bizarros, sono agitado, sonolência, sudorese, taquicardia, tremores, virada maníaca, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- transtorno depressivo maior;⁶
- transtorno depressivo maior com características atípicas;⁶
- transtorno distímico;⁷
- transtorno do pânico;^{3,8}
- fobia social.⁹

Evidências incompletas:

- transtorno do estresse pós-traumático (sintomas intrusivos);¹⁰
- bulimia nervosa;¹¹
- transtorno obsessivo-compulsivo.^{12,13}



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Uso concomitante de simpaticomiméticos e inibidores da recaptação de serotonina;
- cardiopatia (HAS ou risco de AVC);
- primeiro trimestre de gravidez;
- doença hepática ou renal;
- feocromocitoma;
- tireotoxicose.



INTOXICAÇÃO

Já foram relatados óbitos com doses de 170 a 650 mg. As manifestações podem ocorrer só depois de 12 horas. Os sinais precoces são cefaléia, tonturas e dor pré-cordial. Podem ocorrer sinais de hipermetabolismo. Recentemente foi relatado um caso fatal de ingestão de 4 g de fenelzina.

As reações tóxicas por superdose podem ser produzidas em poucas horas. Os sinais e os sintomas são: ataxia cerebelar, confusão, agitação, hiper-reflexia, hiperpirexia, convulsões, hipo/hipertensão, euforia (ocasional), dores musculares, parestesias e coma.

Manejo

Manter o paciente em observação hospitalar com tratamento conservador (controlar temperatura, pressão arterial, respiração, equilíbrio hidroeletrólítico) por, no mínimo, 1 semana. Os barbitúricos e as aminas simpaticomiméticas devem ser usados com cuidado. As parestesias e as dores musculares ocorrem pela interferência do IMAO no metabolismo da vitamina B6. A conduta é administrar vitamina B6 em doses de 100 mg/dia, enquanto os sintomas estiverem presentes.

Realizar ainda:

- lavagem gástrica (mesmo horas depois da ingestão);
- acidificação da urina;
- uso de carvão ativado e citrato de magnésio;
- se houver hipertermia, empregar técnicas para redução da temperatura;
- observar até 2 semanas após (tempo necessário para a MAO ser sintetizada);
- uso de fentolamina ou clorpromazina para hipertensão e beta-bloqueadores para controle de taquicardia.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Dois estudos relataram uma incidência maior de malformações em fetos expostos a IMAOs.¹⁴ Por esse motivo, deve ser evitada na gestação. Embora em pequenas quantidades, é excretada no leite materno (Categoria C do FDA).

Crianças

O seu uso não é bem-estabelecido; além disso, é muito arriscado face às restrições dietéticas necessárias, as quais as crianças teriam dificuldade em seguir.

Idosos

Pode ser usada em depressões refratárias, principalmente em depressões leves. No entanto, a dose deve ser reduzida a um terço ou à metade da indicada para adultos jovens, e só pode ser aplicada a idosos com capacidade de seguir as orientações médicas ou sob supervisão contínua, devido às restrições dietéticas e às interações medicamentosas.

Há sempre um grande risco de quedas e, eventualmente, de fraturas (colo do fêmur).



LABORATÓRIO

Pode-se medir a inibição da MAO plaquetária. Os efeitos antidepressivos geralmente ocorrem quando 80% da MAO encontra-se inibida. Os IMAOs podem causar falsa elevação mínima nos testes de função tireoidiana e aumento das metanefrinas urinárias.³



PRECAUÇÕES

1. Pacientes que fazem uso de fenelzina devem realizar dosagens de transaminases regularmente devido ao risco de hepatotoxicidade.
2. Explicar ao paciente que a fenelzina inativa a MAO hepática. Com a ingestão de alimentos contendo aminas vasoativas (p. ex., tiramina), pode ocorrer aumento de catecolaminas em circulação, podendo determinar crise hiperadrenérgica, com hipertensão, hiperpirexia, taquicardia, diaforese, tremores e arritmias cardíacas, que pode ser grave. A crise hipertensiva pode iniciar 30 minutos a 20 horas após a ingestão de alimentos contendo tiramina e durar de 1 a 3 horas.
3. Caso ocorra cefaléia súbita, especialmente na região occipital, após ter ingerido algum dos alimentos ou ter utilizado algum dos medicamentos contra-indicados, deve-se procurar imediatamente um serviço de emergência para diagnóstico e manejo de uma eventual crise hipertensiva.
4. O paciente que utiliza a fenelzina deve portar consigo algumas cápsulas de nifedipina (Ada-

TABELA 1 ALIMENTOS QUE CONTÉM TIRAMINA^{3,15}

Devem ser evitados	Podem ser consumidos com moderação
• Todos os queijos, exceto ricota, requeijão ou queijo tipo minas • Pizzas contendo queijo • Fígado, miúdos (vísceras) • Embutidos e enlatados: presunto, salsicha, salsichão, mortadela, salames, patês • Peixes: bacalhau, salmão, arenque, <i>padock</i>, caviar, conservas e enlatados de peixe ou frutos do mar • Molho de soja, extratos de carne e sopas • Charque e carnes defumadas • Vegetais: frutas muito maduras (banana, abacate, etc.), vagem, favas, grão-de-bico, ervilha seca • Vinho <i>Chianti</i>, licores, vinho tinto, cerveja, <i>whisky</i>	• <i>Vodka</i>, <i>gin</i>, vinho branco • Chocolate • Colas, chás e cafés • Nata azeda, iogurte • Berinjela, espinafre, tomate • Passas • Adoçantes artificiais e aspartame

TABELA 2 FÁRMACOS QUE DEVEM SER EVITADOS DURANTE O TRATAMENTO COM IMAOs^{3,15}

Nunca utilizar	Utilizar com cautela
• Inalantes para asma contendo broncodilatadores. • Anti-hipertensivos (metildopa, reserpina) • Bupirona, nefazodona, trazodona, clomipramina, inibidores da recaptação de serotonina, venlafaxina e sibutramina. • Levodopa • Opióides (especialmente meperidina, tramadol; morfina ou codeína podem ser menos perigosos). • Descongestionantes nasais. • Medicamento para gripe ou alergia contendo simpatomiméticos • Simpatomiméticos (anfetaminas, cocaína, metilfenidato, dopamina, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina) • Anestésicos locais com vasoconstritores. • L-triptofano.	• Anticolinérgicos • Anti-histamínicos • Dissulfiram • Bromocriptina • Hidralazina • Barbitúricos • Tricíclicos e tetracíclicos (evitar clomipramina)

lat). Caso sofra uma crise hipertensiva, oriente para que morda a cápsula (1 ou 2) e ingira o conteúdo.

5. Recomende ao paciente que porte um cartão de identificação como sendo um usuário de IMAO.
6. Oriente o paciente sobre os alimentos e as drogas cujo consumo ou ingestão devam ser evitados; entregue-lhe uma cópia das tabelas a seguir. (Tabela 1 e 2).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kennedy SH, McKenna KF, Baker GB. Monoamine oxidase inhibitors. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Vol 2. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000:2397.

2. Himmelhoch JM. Monoamine oxidase inhibitors. In: Kaplan HI, Sadock BJ: Comprehensive Textbook of Psychiatry 6th ed. Vol 2. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1995:chapter 32.18.

3. Sadock BJ, Sadock VA: Monoamine oxidase inhibitors. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003:1076-1080.

4. Parent MB, Master S, Kashlub S, Baker GB: Effects of the antidepressant/antipanic drug phenelzine and its putative metabolite phenylethylidenedihydrazine on extracellular gamma-aminobutyric acid levels in the striatum. Biochem Pharmacol 2002; 63(1):57-64.

5. Balon R, Mufti R, Arfken CL: A survey of prescribing practices for monoamine oxidase inhibitors. Psychiatric Services 1999; 50:945-947.

6. Quitkin FM: Depression with atypical features: diagnostic validity, prevalence, and treatment. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2002; 4:94-99.

7. de Lima MS, Hotoph M, Wessely S: The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 1999; 29(6):1273-89.

8. Bougerol T, Farisse J: Pharmacotherapy of panic disorder. *Encephale* 1996; 22(5):46-53.

9. Davidson JRT: Pharmacotherapy of social phobia. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108(417):65-71.

10. Pearlstein T: Antidepressant treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(7):40-43.

11. Bacaltchuk J, Hay P: Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4):CD0033391.

12. Osterheider M: Trends in drug therapy of obsessive-compulsive disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63(1):23-27.

13. Liebowitz MR, Hollander E, Schneier F, Campeas R, Welkowitz L, Hatterer J, Fallon B: Reversible and irreversible monoamine oxidase inhibitors in other psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 360:29-34.

14. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP et. al.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.

15. Cordioli AV, et. al.: *Psicofármacos: consulta rápida*. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000:553.



FENTOLAMINA

HERIVYL (Lab. Libbs)

- Caixas com 4 comprimidos de 40 mg.

REGITINA (Lab. Novartis)

- Caixas com 1 e 4 comprimidos de 40 mg.

VASOMAX (Lab. Schering Plough)

- Caixas com 2 ou 4 comprimidos de dissolução rápida de 40 mg.

VIGAMED (Lab. Cimed)

- Caixas com 2 e 4 comprimidos de 40 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A fentolamina (mesilato) é um bloqueador alfa-adrenérgico pertencente ao grupo farmacológico da imidazolina. É rapidamente absorvida, alcançando o pico plasmático entre 30 e 60 minutos. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 5 a 7 horas.¹

A dose recomendada é de um comprimido de 40 mg, 30 minutos antes da atividade sexual, no má-

ximo uma vez ao dia. Com base na resposta e na tolerabilidade clínica do paciente, a dose pode ser aumentada para 80 mg uma vez por dia. Recomenda-se que seja administrada 1 a 2 horas após a refeição para que possa exercer ação plena. A dose máxima diária não deve exceder 80 mg em tomada única. Não afeta a libido; portanto, é necessário estímulo sexual para se obter e manter a ereção.²⁻⁴

Os medicamentos orais têm sido a primeira escolha no tratamento dos pacientes com disfunção erétil de leve à moderada. Estudos revelam que o sildenafil, medicamento tradicionalmente utilizado nessa área, não é eficaz em todos os pacientes, além de ser associado com uma série de efeitos colaterais e interações adversas com nitratos e inibidores do citocromo P450. Em função disso, alternativas têm sido buscadas, como o uso combinado de agentes vasoativos, como a fentolamina (40 mg/dia) e a apomorfina (6 mg/dia) e a associação com menor incidência de eventos adversos (congestão nasal e cefaléia).⁵



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A fentolamina é fracamente ligada às proteínas plasmáticas. Sua excreção ocorre predominantemente por via urinária, sendo que os metabólitos "ácido" correspondem aos principais elementos presentes na urina e uma quantidade mínima do fármaco é eliminada de forma inalterada.^{1,2,3,4}

O mesilato de fentolamina atua por meio de um mecanismo direto no órgão-alvo. O fármaco exerce sua ação por um bloqueio competitivo dos receptores alfa-1 e alfa-2 adrenérgicos no tecido erétil peniano, na vasculatura e nos sítios pré-sinápticos. A justificativa que apóia o uso do fentolamina em homens com disfunção erétil baseia-se na sua capacidade de promover vasodilatação, aumentando assim o fluxo de sangue para o tecido peniano e, conseqüentemente, aumentando a pressão intracavernosa. Ao mesmo tempo, ocorre um relaxamento da musculatura lisa. Com o aumento da pressão intracavernosa e com o mecanismo venoclusivo, desencadeia-se o fenômeno da ereção peniana.^{2,3,4,6}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: congestão nasal.

Menos comuns: tontura, taquicardia, cefaléia e náuseas.

Os eventos dos sistemas cardiovascular e digestivo, a tontura e a rinite parecem estar relacionados à dose.¹



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- disfunção erétil (impotência).^{1,5,7}

OBS. Inexistem evidências de que seja eficaz em disfunções sexuais femininas.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao mesilato de fentolamina ou a quaisquer outros componentes da fórmula;
- menores de 18 anos.



INTOXICAÇÃO

Não há dados disponíveis sobre os efeitos da superdose aguda ou crônica com comprimidos. A superdose com formulação injetável de fentolamina é caracterizada principalmente por distúrbios cardiovasculares, tais como arritmias, taquicardia, hipotensão e (possivelmente) cefaléia, sudorese, contração pupilar, distúrbios visuais, náuseas, vômitos, diarreia e hipoglicemia. Não há antídoto específico.

Se ocorrer hipotensão, as pernas do paciente devem ser elevadas, e um expansor plasmático deve ser administrado. Se necessário, utilizar infusão intravenosa de norepinefrina, titulada para manter a pressão arterial em níveis normais, incluindo todas as medidas de suporte disponíveis. Evitar o uso de epinefrina, uma vez que pode causar redução paradoxal da pressão arterial.^{2,4,6}



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Idosos

Em pacientes com 65 anos ou mais, a incidência de dor torácica, taquicardia, náuseas, vômitos e

tontura aumenta quando comparada a pacientes mais jovens.



PRECAUÇÕES

1. Recomenda-se colher história e exame físico para diagnóstico da disfunção erétil, determinação das causas potenciais subjacentes e identificação de tratamento adequado.
2. Considerar a condição cardiovascular/aeróbica do paciente prévia ao tratamento da disfunção erétil, uma vez que há uma associação do risco cardíaco com atividade sexual.
3. Em alguns pacientes, pode diminuir a pressão arterial e/ou elevar a frequência cardíaca.
4. Não deve ser utilizada por mais de uma vez em um período de 24 horas e a dose máxima permitida é de 80 mg.
5. Deve ser mantida em temperatura ambiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldstein I, Carson C, Rosen R e cols. Vasomax for the treatment of male erectile dysfunction. *World J Urol* 2001; 19(1):51-6.
2. Informações Científicas Schering-Plough, 1999.
3. Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels – basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1575-1586.
4. Becker AJ, Stief CG, Machtes S e cols. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 159: 1214-1216.
5. Lammers PI, Rubio-Aurioles E, Castell R e cols. Combination therapy for erectile dysfunction: a randomized, double blind, unblinded active-controlled cross-over study of the pharmacodynamics and safety of combined oral formulations of apomorphine hydrochloride, phentolamine mesylate and papaverine hydrochloride in men with moderate to severe erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002; 14(1):54-9.
6. Benet AE, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 699-709.
7. Padma-Nathan H, Goldstein I, Klimberg I e cols. Long-term safety and efficacy of phentolamine mesylate (Vasomax) in men with mild to moderate erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2002; 14(4):266-70.



FLUFENAZINA

DISERIM (Lab. Apesen)

- Caixas com 10 e 20 comprimidos de 2,5 + 1 mg de dendroflumetazida e flufenazina.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A flufenazina é um antipsicótico potente pertencente ao grupo das fenotiazinas. É bem-absorvida quando administrada oralmente e por via parenteral. A meia-vida tem cerca de 24 horas, levando de 2 a 5 dias para atingir o equilíbrio plasmático. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas. É metabolizada no fígado e excretada no rim e nas fezes.¹

A forma *depot* (de depósito) é absorvida continuamente entre o intervalo durante as injeções, levando de 3 a 6 meses para atingir um equilíbrio plasmático, sendo detectada no sangue vários meses depois de interrompida sua administração.¹

A flufenazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos como a esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão grave, na agitação em pacientes com retardo mental e até mesmo em psicoses na infância, entre outros. É de especial interesse a forma *depot* para uso em longo prazo, como tratamento de manutenção em pacientes que tenham problemas de aderência ao tratamento, o que é comum particularmente em esquizofrênicos.

A dose deve ser ajustada de acordo com o paciente, conforme for necessário para o controle dos sintomas. A dose média inicial na crise é de 2,5 a 10 mg/dia, podendo chegar a 20 mg ou mais. A dose de manutenção deve ser a menor possível, geralmente em torno de 5 mg.²

A dose usual da forma *depot* é uma ampola a cada 15 dias.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

É um antipsicótico de alta potência pertencente ao grupo das fenotiazinas piperazinas, que bloqueia principalmente receptores dopaminérgicos D2. Além disso, bloqueia D3 em grande intensidade, D1 e D4 em menor grau e receptores α -1, 5HT2 e H1.^{3,4}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: acatisia, distonia, parkinsonismo, rigidez muscular, sedação, síndrome extrapiramidal, tremores finos.^{5,6}

Menos comuns: agitação, alopecia, alteração do ECG, alteração da função hepática, amenorréia, anorgasmia, ansiedade, boca seca, câibras, cefaléia, constipação, convulsão, crises oculógiras, déficit de atenção, depressão, desregulação da temperatura, diarreia, discinesia tardia, diminuição da libido, distonia, ejaculação retardada, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipertensão, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão postural, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náuseas, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, retinopatia pigmentar, síndrome neuroléptica maligna, síndrome da secreção inadequada do ADH, sudorese, taquicardia, tonturas, torcicolo, visão borrada, vômitos.^{5,6}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia (crises agudas e manutenção);
- episódio maniaco agudo psicótico grave, como adjuvante ao estabilizador do humor;
- depressão psicótica;
- psicose induzida por drogas;
- episódios psicóticos em geral;
- transtorno de tiques;
- em psicóticos com pouca aderência ao tratamento (*depot*);
- transtorno esquizoafetivo;
- quadros psicóticos e agitação em demências;
- transtorno delirante paranóide.^{5,6}

Evidências incompletas:

- transtornos de personalidade (impulsividade e agitação);
- psicoses e distúrbios da conduta na infância;^{5,6}
- controle de comportamento sexual desviante nas parafilias (forma *depot*).⁷

Usos não-psiquiátricos:

- soluções intratáveis;
- náuseas e vômitos;
- doença de Huntington.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Alergia ao fármaco;
- DBPOC grave e asma;
- síndrome de Sjögren (xerofthalmia, xerostomia e artrite);

- distúrbios convulsivos (diminui o limiar convulsivante);
- câncer de mama (aumenta os níveis de prolactina);
- bexiga neurogênica (retenção urinária);
- uso de lentes de contato (diminui o lacrimejamento);
- gravidez e amamentação;
- doença de Parkinson (aumenta os sintomas extrapiramidais).



INTOXICAÇÃO

Ocorrem sintomas de depressão do SNC, como sedação, agitação, confusão e desorientação, convulsões, febre e coma, além de hipertonia e rigidez muscular.

O manejo deve ser de suporte básico, sintomático e de manutenção dos sinais vitais.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A exposição pré-natal a psicotrópicos pode ocasionar efeitos teratogênicos (malformações grosseiras que ocorrem nas primeiras 12 semanas de gestação), toxicidade direta neonatal (síndromes perinatais) e seqüelas comportamentais pós-natais. No primeiro trimestre (em especial), deve-se considerar o risco-benefício.

Quanto ao risco de síndromes perinatais, estudos de caso têm relatado sintomas transitórios de inquietude motora, tremores, hipertonia, movimentos distônicos e dificuldades com a alimentação oral em neonatos de mães que estavam usando antipsicóticos.⁸

Um possível efeito a longo prazo do uso de antipsicóticos na gestação é o achado de que crianças em idade escolar são de estatura menor e de maior peso que crianças não expostas a esses agentes, mas nenhuma alteração cognitiva ou comportamental tem sido encontrada, embora os dados sobre esse tema sejam limitados.⁸

Lactação

A flufenazina é excretada no leite, assim como os demais antipsicóticos. Como se desconhecem as consequências sobre o crescimento e o desenvolvimento das crianças e como é necessário tratar uma mãe agudamente psicótica, sugere-se que não se amamente nessas situações.⁹

Crianças

Os antipsicóticos são indicados para transtornos psicóticos na infância; porém, são empregados nos mais variados tipos de quadros psiquiátricos (p. ex., agitação/agressividade, retardo mental, automutilação, síndrome de Tourette). O fármaco mais utilizado é o haloperidol, não se dispondo de informações sobre a flufenazina. As doses recomendadas em crianças são de 0,1 a 0,5 mg/kg/dia (máximo 1,0 mg/kg/dia de haloperidol).

Deve ser evitada em crianças com alteração na consciência, epilepsia, depressão de medula óssea e lesões subcorticais (risco de síndrome neuroléptica maligna).

Idosos

Possuem o metabolismo hepático mais lento e são mais sensíveis ao antagonismo da dopamina e aos efeitos anticolinérgicos. Deve-se começar com doses mínimas e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-las.



PRECAUÇÕES

1. Orientar o paciente e os familiares quanto às reações alérgicas e aos efeitos colaterais (rigidez muscular, acatisia), e associar, se necessário, antiparkinsonianos (biperideno, triexifenidil).
2. Evitar o uso associado de álcool e outros depressores do SNC.
3. Evitar o uso no primeiro trimestre e no final da gravidez.
4. Pacientes que dirigem automóvel ou operam máquinas devem receber o medicamento à noite para que os efeitos sedativos interfiram menos nas atividades diárias. Recomendar cautela, pois há uma diminuição da atenção pelos efeitos sedativos mais intensos nas primeiras semanas de uso e pela diminuição na velocidade dos reflexos.
5. Uso cauteloso em idosos pelo risco de hipotensão postural e de sintomas extrapiramidais (acatisia, rigidez muscular, etc.).
6. Lembrar de variar os locais de aplicação e de não utilizar mais de 3 mL em um mesmo local quando os pacientes estiverem usando a forma depot IM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, Debattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3ª ed. 1997; Am Psychiatric Press, Washington DC.

2. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 349(18):1738-49.
3. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological basis of therapeutics, 9^a ed. 1996; 18: 399-430. McGraw-Hill, New York, USA.
4. Stahl SM. *Essencial Psychopharmacology* 2^a ed. 2000; Cambridge University Press.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
6. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs* 12 ed. 2002; Hogrefe & Huber Publishers.
7. Šourková A. Psychotropic drugs in the treatment of paraphilic behavior. *Scripta Medica (BRNO)* 2002; 75(6):277-282.
8. Altschuler LL, Cohen L, Szuba M. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.
9. Llewellyn A, Stowe, Z.N. Psychotropic medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(2): 41-52.



FLUMAZENIL

FLUMAZENIL (Lab. Eurofarma)

- Caixa com 5,25 e 50 ampolas.

LANEXAT (Lab. Roche)

- Caixas com 5 ampolas de 5 mL com 0,5 mg de flumazenil cada.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O flumazenil (Lanexat®), uma imidazo-benzodiazepina, é um antagonista dos receptores benzodiazepínicos, inibindo os efeitos desse grupo de substâncias. Sua farmacocinética é dose-dependente até 100 mg. O flumazenil, uma base fraca lipofílica, apresenta taxa de ligação às proteínas plasmáticas na ordem de 50%. Cerca de dois terços ligam-se à albumina. O flumazenil é extensivamente distribuído no espaço extravascular. A concentração plasmática durante a fase de distribuição decresce com a meia-vida de 4 a 11 minutos. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é de 0,9 a 1,1 L/kg.

O flumazenil é extensivamente metabolizado no fígado. O ácido carboxílico é seu principal meta-

bólito no plasma (forma livre) e na urina (forma livre e seu glucuronato). Esse metabólito não apresenta atividade agonista nem antagonista de benzodiazepínicos nos testes farmacológicos. O flumazenil é eliminado quase que completamente (99%) por via extra-renal. Praticamente não ocorre excreção de flumazenil inalterado na urina, sugerindo degradação completa do fármaco. Sua eliminação marcada por radioatividade é essencialmente completa dentro de 72 horas, com 90 a 95% da radioatividade aparecendo na urina e 5 a 10% nas fezes. A eliminação é rápida como mostra sua baixa meia-vida de 40 a 80 minutos. O *clearance* plasmático total do flumazenil é 0,8 a 1,0 L/h/kg e pode ser atribuído quase inteiramente ao *clearance* hepático. O baixo índice de *clearance* renal sugere uma reabsorção eficaz do fármaco após filtração glomerular. Administração de alimentos durante uma infusão intravenosa de flumazenil resultou em aumento de 50% do *clearance*, principalmente devido ao incremento do fluxo sanguíneo hepático que acompanha a refeição.

O flumazenil deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa por anestesiológista ou médico experiente, podendo ser administrado por infusão intravenosa, diluído em solução de glicose a 5%, Ringer Lactato ou de cloreto de sódio a 0,9%, concomitantemente com outros procedimentos de reanimação. Se for aspirado para a seringa ou misturado com qualquer uma das soluções citadas, deve ser descartado em 24 horas. A dose deve ser titulada para se obter o efeito desejado.

Em anestesiologia, a dose inicial recomendada é de 0,2 mg administrada por via intravenosa em 15 segundos. Se o grau desejado de consciência não é obtido em 60 segundos, uma segunda dose (0,1 mg) pode ser administrada. Doses subsequentes (0,1 mg) podem ser repetidas a intervalos de 60 segundos, se necessário, até a dose total de 1 mg. A dose usual é de 0,3 a 0,6 mg, mas a necessidade individual pode variar, dependendo da dose e da duração dos efeitos do benzodiazepínico administrado e das características do paciente.¹

A administração de flumazenil em pacientes tratados durante várias semanas com benzodiazepínicos deve ser lenta, pois podem surgir sintomas de retirada. Em casos de surgimento desses sintomas, deve-se administrar diazepam ou midazolam por via intravenosa, lentamente, titulando-se a dose de acordo com a resposta do paciente.

Em unidade de terapia intensiva ou abordagem de inconsciência de causa desconhecida, a dose inicial recomendada é de 0,3 mg por via intravenosa. Se o grau desejado de consciência não é obtido em 60 segundos, doses subseqüentes de flumazenil podem ser feitas até o paciente ficar desperto ou até a dose de 2 mg. Se a sonolência retorna, recomenda-se a infusão em doses de 0,1 a 0,4 mg/hora. A velocidade de infusão deve ser ajustada individualmente até o desejável nível de despertar, caso uma melhora significativa no estado de consciência e na função respiratória não seja obtida após repetidas doses de flumazenil, deve-se pensar em uma etiologia não benzodiazepínica.^{2,3}

Em unidade de tratamento intensivo, não se observaram sintomas de retirada quando o flumazenil foi administrado lentamente a pacientes tratados durante várias semanas com elevadas doses de benzodiazepínicos. Se surgirem sintomas inesperados, deve-se administrar cuidadosamente diazepam ou midazolam de acordo com a resposta do paciente.

Para reversão da sedação consciente induzida por benzodiazepínicos em crianças acima de 1 ano de idade, a dose inicial recomendada é de 0,01mg/kg (até 0,2mg) com administração intravenosa em 15 segundos. Se o grau de consciência desejado não for obtido após 45 segundos, nova dose de 0,01mg/kg (até 0,2mg) pode ser administrada e repetida em intervalos de 60 segundos (até, no máximo, 4 vezes mais) ou até a dose total máxima de 0,05 mg/kg, ou 1 mg, aquela que for menor. A dose deve ser individualizada de acordo com a resposta do paciente.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O flumazenil é um antagonista benzodiazepínico que bloqueia especificamente, por inibição competitiva, os efeitos centrais das substâncias que agem ao nível dos receptores benzodiazepínicos.³ O flumazenil não influenciou em experimentação animal, os efeitos de substâncias que não demonstram afinidades pelos receptores benzodiazepínicos, como barbitúricos, etanol, meprobamato, GABA-miméticos e agonistas de receptores de adenosina. Entretanto, são bloqueados os efeitos de agonistas não-benzodiazepínicos dos receptores benzodiazepínicos, como as ciclopironas (zopiclona, por exemplo) e as triazolopiridazinas. Os efeitos hipnótico, sedativo e de inibi-

ção psicomotora dos benzodiazepínicos são rapidamente neutralizados após administração intravenosa (1 a 2 minutos) de flumazenil. Esses efeitos podem reaparecer em poucas horas, dependendo da meia-vida das substâncias benzodiazepínicas utilizadas e da relação existente entre as doses de agonista e antagonista administradas. É bem-tolerado mesmo em elevadas doses.

Pode apresentar fraca atividade agonista intrínseca, como, por exemplo, atividade anticonvulsivante.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ansiedade, náuseas, sintomas de abstinência aos benzodiazepínicos, taquicardia e vômitos.

Menos comuns: ataque de pânico.⁴



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- antagonista dos benzodiazepínicos, nas seguintes situações:
 - superdose acidental ou provocada (tentativa de suicídio);^{2,3}
 - encerramento de anestesia geral induzida e mantida por benzodiazepínicos;¹
 - em procedimentos diagnósticos ou terapêuticos de curta duração;¹
- na determinação, em casos de inconsciência por causa desconhecida, se o fármaco envolvido é um benzodiazepínico.^{2,3}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao flumazenil;
- não é indicado para tratar dependência de benzodiazepínicos;
- em pacientes que recebam benzodiazepínicos para controle de condições que potencialmente representem risco de vida (ex: controle de pressão intra-craniana ou controle do estado epiléptico).



INTOXICAÇÃO

Mesmo quando administrado em doses de até 100 mg, não foram observados sintomas de superdose.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Embora estudos em animais tratados com altas doses de flumazenil não tenham revelado evidência de mutagenicidade, teratogenicidade ou prejuízo da fertilidade, deve-se observar o princípio médico de não se administrar medicamentos nos primeiros meses de gravidez, sobretudo aqueles cuja segurança nessa situação não esteja bem estabelecida, exceto quando absolutamente necessário, e pelo menor prazo e na menor dose efetiva.

Lactação

A administração de flumazenil em situações de emergência não está contra-indicada durante a lactação.

Crianças

A meia-vida de eliminação em crianças acima de 1 ano de vida é mais variável que em adultos, em média 40 minutos, geralmente variando entre 20 a 75 minutos. O *clearance* e o volume de distribuição, normatizados por peso corpóreo, são os mesmos que os de adultos.

Idosos

A farmacocinética do fármaco não é significativamente afetada nos idosos.



LABORATÓRIO

Não há relatos de alterações em exames laboratoriais.



PRECAUÇÕES

1. Cuidados especiais são necessários quando o uso de flumazenil for utilizado em casos de intoxicações mistas, já que os efeitos tóxicos (como convulsões ou arritmias cardíacas) das drogas associadas na superdose (especialmen-

te antidepressivos cíclicos) podem surgir com a reversão dos efeitos do benzodiazepínico.

2. O uso de flumazenil não é recomendado em pacientes epiléticos que venham recebendo tratamento benzodiazepínico por um período prolongado. Apesar de esse medicamento exercer um leve efeito intrínseco anticonvulsivante, a supressão abrupta dos efeitos protetores de um agonista benzodiazepínico pode levar a quadros de convulsão em pacientes epiléticos.
3. Pacientes que receberam flumazenil para reversão dos efeitos de benzodiazepínicos devem ser monitorados para o retorno de sedação, depressão respiratória ou outro efeito residual do benzodiazepínico, por um período apropriado, dependendo da dose e da duração dos efeitos do benzodiazepínico empregado.
4. Quando o flumazenil for usado com bloqueadores neuromusculares, ele não deve ser injetado até que os efeitos destes últimos estejam completamente revertidos.
5. O flumazenil deve ser usado com precaução em pacientes com traumatismo craniano em uso de benzodiazepínicos, pois pode desencadear convulsões ou alterar o fluxo sanguíneo cerebral.
6. Injeções rápidas de flumazenil devem ser evitadas em pacientes expostos a altas doses e/ou por longos períodos aos benzodiazepínicos, até 7 dias antes do seu uso, pois pode desencadear síndrome da retirada, incluindo agitação, ansiedade, labilidade emocional, leve confusão e distorções sensoriais.
7. O flumazenil não é recomendado para o tratamento de dependência dos benzodiazepínicos nem para o tratamento da síndrome de abstinência destes.
8. O flumazenil deve ser usado com cuidado para a reversão da sedação consciente em crianças menores que 1 ano, para o tratamento de superdosagem em crianças, para a ressuscitação em recém-nascidos e para a reversão dos efeitos sedativos dos benzodiazepínicos usados para indução de anestesia geral em crianças.
9. Após administração intravenosa de flumazenil, os pacientes, ainda que se tornem despertados e conscientes, devem ser alertados para que não dirijam nem manuseiem máquinas perigosas durante as primeiras 24 horas, pois os efeitos dos benzodiazepínicos podem reaparecer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Short TG, Young Y. Toxicity of intravenous anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17:77-89.
2. Rhoney DH, Murry KR. National survey of the use of sedating drugs, neuromuscular blocking agents, and reversal agents in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003; 18:139-45.
3. Maxa JL, Ogu CC, Adeeko MA, Swaner TG. Continuous-infusion flumazenil in the management of chlordiazepoxide toxicity. *Pharmacotherapy* 2003; 23:1513-6.
4. Zedkova L, Coupland NJ, Man GC, Dinsa G, Santhera G. Panic-related responses to pentagastrin, flumazenil, and thyrotropin-releasing hormone in healthy volunteers. *Depress Anxiety* 2003; 17:78-87.



FLUNITRAZEPAM

ROHYDORM (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos divisíveis de 1 e 2 mg.

ROHYPNOL (Lab. Roche)

- Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 1 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O flunitrazepam é um benzodiazepínico de ação intermediária, com as ações típicas de um agonista benzodiazepínico pleno: é ansiolítico, anti-convulsivante, miorelaxante muscular, apresentando ainda efeitos hipnóticos centrais. É 10 vezes mais potente que o diazepam.

É completamente absorvido quando ingerido por via oral, e sua concentração plasmática máxima é atingida em 1 a 4 horas. Tem um rápido início de ação, com a sedação iniciando-se 20 a 30 minutos depois da ingestão por via oral. Liga-se às proteínas plasmáticas em 80%. É metabolizado no fígado, envolvendo o CYP2C19. Diferenças maiores ou menores na atividade desse citocromo, como as induzidas pelo omeprazol, aparentemente não interferem de forma significativa no seu metabolismo. Seus principais metabólitos ativos são o derivado N-desmetilado e o derivado 7-aminoflunitrazepam, o N-desmetilflunitrazepam e o 3-hidroxiflunitrazepam, cujas concentrações se estabilizam entre 4 e 24 horas após administração oral ou EV. Os efeitos clínicos se devem principalmente ao composto original – o flunitrazepam; entretanto o N-desmetilflunitrazepam também parece ter algum efeito clínico. Tem meia-vida de eliminação de aproximadamente 25 horas, mas

seu efeito clínico dura aproximadamente 8 horas, fazendo com que seja considerado um BDZ de ação intermediária.¹

É eficaz no tratamento da insônia, com eficácia semelhante à da zopiclona e à do triazolam. Produz significativa diminuição do tempo de indução do sono, aumenta o tempo total e reduz o número de despertares durante a noite,^{2,3} causa tolerância e dependência. Produz comprometimento da psicomotricidade, que dura pelo menos 12 horas depois da ingestão.⁴ Foi eventualmente utilizado no tratamento de sintomas de agressividade em pacientes psicóticos, tendo apresentado uma eficácia semelhante à do haloperidol. Utilizado por via IM, seus efeitos podem ser observados em 30 minutos.⁵ Foi ainda utilizado como sedativo ou hipnótico na noite que precede a uma cirurgia, ou mesmo horas antes, prevenindo alterações cardiovasculares (aumento de pressão) e reações hormonais de estresse.^{6,7}

As doses usuais são de 0,5 a 1 mg antes de deitar. Quando a insônia é grave, pode ser usada 1 a 2 mg/dia. Como indutor anestésico, 1 a 2 mg IM ou EV.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O flunitrazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.⁸



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia,^{2,3}
- sedação em pré-cirurgia.^{6,7}

Evidências incompletas:

- controle do comportamento agressivo em psicóticos.⁵



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática grave;
- insuficiência respiratória;
- *miastenia gravis*.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os benzodiazepínicos têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BZDs isolados são raros, sendo que, na maioria dos casos letais, houve uso associado de outras drogas, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, ataxia, nistagmo, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.

- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Realizar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O flumazenil (Lanexat) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subsequentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após repetidas doses de flumazenil, deve-se pensar em etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a realização de um *screening* de urina para detecção de outras drogas. O flumazenil também pode ser utilizado para reverter os efeitos do flunitrazepam depois de uma cirurgia.^{9,10}



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso de benzodiazepínicos na gravidez ficou inicialmente relacionado com a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis.¹¹ O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior 1% de acordo com recente estudo de metanálise.¹² Como forma de se minimizar os riscos, deve-se utilizar fármacos que tenham maiores evidências de serem seguros como, por exemplo, o diazepam; utilizá-los na menor dose e pelo menor tempo possíveis. Deve-se ainda, sempre que possível, evitar o uso no primeiro e no terceiro trimestre e evitar regimes de múltiplas drogas.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que um adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, sobretudo se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, os BDZs cruzam rapidamente a barreira placentária.

O uso contínuo (em altas doses e por período prolongado) do diazepam permite o acúmulo no recém-nascido, sendo descritas duas síndromes: síndrome *floppy baby* e síndrome de abstinência. A

primeira se caracteriza por hipotonia muscular, baixos escores de Apgar, hipotermia, reflexo da tosse prejudicado, dificuldade de sucção e depressão neurológica. A síndrome de abstinência também pode ocorrer e inclui hipertonia, hiper-reflexia, inquietude, irritabilidade, convulsões, padrões anormais de sono, choro inconsolável, tremores, bradicardia, cianose, distensão abdominal. Esses sinais podem aparecer logo após o parto ou até 3 semanas depois e se estender por várias semanas. É muito provável que a ingestão continuada e em altas doses de flunitrazepam no segundo e no terceiro trimestre possa provocar sintomas semelhantes no recém-nascido (Categoria D do FDA).

Lactação

Os benzodiazepínicos são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia, dificuldades de sucção e letargia nos bebês. Se houver necessidade do uso prolongado do flunitrazepam em altas doses, sugerir a descontinuação do aleitamento natural.

Crianças

Em geral, as crianças são como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais dos BZDs devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas. Tem sido utilizado na pré-cirurgia em crianças, tendo a amnésia como efeito colateral comum.¹³

Idosos

A metabolização dos benzodiazepínicos é 2 a 5 vezes mais lenta em idosos e, por isso, em geral, os efeitos adversos são mais graves (ataxia, tonturas e sedação intensa). Uma das causas mais comuns de quadros confusionais reversíveis nessa faixa etária é o uso excessivo de BDZs, mesmo em pequenas doses. O flunitrazepam foi utilizado em idosos em um ensaio duplo-cego, randomizado com mais de uma centena de pacientes com idade média de 79 anos, na dose de 1 mg à noite, tendo revelado uma eficácia semelhante à da zopiclona.¹⁴

Quando há comprometimento cerebral, pode facilmente ocorrer uma excitação paradoxal com o uso de alguns benzodiazepínicos. Tem-se recomendado, em idosos, o uso preferencial de benzodiazepínicos 3-hidroxi (de metabolização mais rápida, como o oxazepam e o lorazepam), mas a vantagem dessa recomendação não foi comprovada.



LABORATÓRIO

Os BZDs interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas. Estudos comprovam que há uma diminuição do desempenho psicomotor ainda na manhã seguinte à ingestão noturna de flunitrazepam: os reflexos ficam diminuídos, além de ocorrer sonolência diurna;^{15,16}
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade têm tendência a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas. Evitar o uso crônico do flunitrazepam, pois pode levar à dependência, tornando-se muito difícil a retirada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gafni I, Busto UE, Tyndale RF, Kaplan HL, Sellers EM. The role of cytochrome P450 2C19 activity in flunitrazepam metabolism in vivo. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23(2):169-75
2. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W, Haase W, Ruther E. Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9(4):251-61.
3. Cordingley GJ, Dean BC, Harris RI. A double-blind comparison of two benzodiazepine hypnotics, flunitrazepam and triazolam, in general practice. *Curr Med Res Opin* 1984; 8(10):714-9.
4. Bond AJ, Lader MH. Residual effects of flunitrazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2(2):143-50.
5. Dorevitch A, Katz N, Zemishlany Z, Aizenberg D, Weizman A. Intramuscular flunitrazepam versus intramuscular haloperidol in the emergency treatment of aggressive psychotic behavior. *Am J Psychiatry* 1999; 156(1):142-4.
6. Wickstrom E, Allgulander C. Comparison of quazepam, flunitrazepam and placebo as single-dose hypnotics before surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24(1):67-9.
7. Irjala J, Kanto J, Irjala K, Salonen M, Viinamäki O. Temazepam versus flunitrazepam as an oral premedication in adult surgical patients. *Eur J Anaesthesiol* 1987; 4(6):435-40.

8. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. Cambridge University Press, 1997, Cap. 7.

9. Riishede L, Krogh B, Nielsen JL, Freuchen I, Mikkelsen BO. Reversal of flunitrazepam sedation with flumazenil. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32(6):433-6.

10. Claeys MA, Camu F, Schneider I, Gepts E. Reversal of flunitrazepam with flumazenil: duration of antagonist activity. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 1988; 2:209-17.

11. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8(6): 461-75.

12. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153(5): 592-606.

13. Richardson FJ, Manford ML. Comparison of flunitrazepam and diazepam for oral premedication in older children. *Br J Anaesth* 1979; 51(4):313-7.

14. Dehlin O, Rubin B, Rundgren A. Double-blind comparison of zopiclone and flunitrazepam in elderly insomniacs with special focus on residual effects. *Curr Med Res Opin* 1995;13(6):317-24.

15. Bensimon G, Foret J, Warot D, Lacomblez L, Thiercelin JF, Simon P. Daytime wakefulness following a bedtime oral dose of zolpidem 20 mg, flunitrazepam 2 mg and placebo. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30(3):463-9.

16. Harrison C, Subhan Z, Hindmarch I. Residual effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on psychomotor performance related to car driving. *Drugs Exp Clin Res* 1985;11(12):823-9.



FLUOXETINA

CLORIDRATO DE FLUOXETINA (Lab. Biosintética e Hieyal)

- Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA (Lab. Rambaxy e Hiyal)

- Caixas com 10 comprimidos de 20 mg.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA (Lab. Ratiopharm, Novartis, Apotex, EMS, Germed, Rambaxy)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 20 mg.

DAFORIN (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 10, 20 e 30 cápsulas de 20 mg;
- frascos com 20 comprimidos de 20 mg;
- frascos com 20 ml, 1mg/gota.

DEPRAX (Lab. Ache)

- Caixas com 14 ou 28 cápsulas de 20 mg.

DEPRESS (Lab. União Química)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 20 mg.

EUFOR 20 (Lab. Farmasa)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 20 mg.

FLUOXETINA Genérico – (Lab. Neo Química)

- Caixas com 28 cápsulas de 20 mg.

FLUOXETINA Genérico – (Lab. Basf)

- Caixas com 14 cápsulas de 20 mg.

FLUOXETINA Genérico (Lab. Igefarma)

- Caixas com 28 cápsulas de 20 mg.

FLUOX (Lab. Igefarma)

- Caixas com 7,14 e 28 cápsulas de 20 mg.

FLUXENE (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 14 e 28 cápsulas de 20 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 10 mg.

NORTEC (Lab. Atmus)

- Caixas com 14 comprimidos de 10 mg.

PROZAC (Lab. Lilly)

- Caixas com 14 e 28 cápsulas de 20 mg;
- caixas com 14 e 28 comprimidos sulcados e solúveis;
- frascos com 70 mL – 1 medida = 20 mg/5 mL.

PROZAC DURAPAC (Lab. Lilly)

- Caixas com 4 cápsulas e 70 gastro-resistentes de 90 mg.

PROZEN (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 14 e 28 cápsulas de 20 mg.

PSIQUIAL (Lab. Merck)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 20 mg.

VEROTINA (Lab. Libbs)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos sulcados de 20 mg;
- frasco com 20 mL.

VEROTINA S (Lab. Libbs)

- Caixas com 2 ou 4 cápsulas gastro-resistentes de 90 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A fluoxetina é um antidepressivo inibidor da recaptção da serotonina. É bem-absorvida após a administração oral e a biodisponibilidade varia de 72 a 90% dependendo do grau de absorção e do metabolismo de primeira passagem. A ingestão associada à comida pode diminuir a velocidade de absorção, mas não a quantidade. O pico da concentração plasmática ocorre de 4 a 8 horas após a administração. Liga-se às proteínas plasmáticas (94,5%) e é metabolizada em nível hepático.

co dando origem, por desmetilação, à norfluoxetina, entre outros metabólitos. Existe uma notável variação individual na eliminação. Cerca de 60% de uma dose única é excretada na urina em 35 dias e 12% nas fezes em 28 dias.^{1,2}

Após uma única dose oral, a meia-vida da fluoxetina é de 1 a 3 dias, e a da norfluoxetina é de 6 a 14 dias. Esses valores parecem aumentar após o uso prolongado: 8 e 19,3 dias em um estudo e 4,7 e 16,7 em um outro. Insuficiência renal parece não afetar a meia-vida da fluoxetina e de seu metabólito ativo – a norfluoxetina. A droga não é removida de forma substancial pela diálise. A meia-vida também está aumentada em 25% para a fluoxetina e em 35% para a norfluoxetina em indivíduos idosos, provavelmente em razão de uma diminuição da atividade de enzimas hepáticas (CYP 2C19).³

A fluoxetina é uma potente inibidora da CYP450 2D6 e discreta do 3A3/4, o que faz com que apresente um perfil bastante amplo de interações. Como também é substrato para essas enzimas, acaba inibindo seu próprio metabolismo e o de muitas drogas que utilizam essas vias de metabolização, como, por exemplo, os antidepressivos tricíclicos e a fenitoína. Como consequência, os níveis séricos continuam se elevando ao longo das primeiras semanas de uso até atingir o equilíbrio plasmático.² O estado de equilíbrio da fluoxetina, como o do seu principal metabólito, a norfluoxetina é atingido em 2 a 4 semanas. Em função de sua meia-vida longa, a síndrome de retirada é rara, podendo ser suspensão de forma abrupta se necessário.

A eficácia e a tolerabilidade da fluoxetina no tratamento da depressão foram verificadas em vários ensaios clínicos sendo, na atualidade, um dos antidepressivos mais utilizados nessa condição.⁴ As doses usuais variam de 20 a 40 mg/dia. Recomenda-se iniciar com 20 mg ao dia, que pode ser uma dose eficaz. As formulações com revestimento, para absorção entérica lenta, podem ser utilizadas na dose de 1 cápsula semanal; aparentemente, a eficácia é semelhante à das apresentações para uso diário. Deve-se evitar usá-la em pacientes com depressão bipolar, dando-se preferência a ISRSs de meia-vida menor. Mais da metade dos pacientes deprimidos, que respondem à fluoxetina na oitava semana, apresentam alguma resposta depois da segunda semana de uso. Entretanto, 75% começam a apresentar resposta somente após a quarta semana de uso. Se até a sexta semana não houver nenhuma resposta, é muito provável que ela não ocorra.⁵ A fluoxetina em doses de 20 mg

por dia foi eficaz no tratamento da depressão em crianças em 2 estudos randomizados controlados com placebo.⁶

Foi verificada ainda a eficácia da fluoxetina no tratamento da depressão atípica e da distímia. Na depressão atípica, a eficácia foi semelhante à da imipramina embora melhor tolerada.⁷ Na distímia, aparentemente é necessária uma dose mínima de 40 mg/dia, e a resposta em geral é mais demorada, podendo levar até 6 meses.⁸

A fluoxetina foi aprovada pelo FDA para uso no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo. Nesse transtorno, as doses eficazes são mais elevadas do que as usuais para tratamento da depressão: variam de 40 a 60 mg/dia, podendo-se utilizar até 80 mg/dia. Seus efeitos podem demorar até 12 semanas para se manifestar.^{9,10} Sua eficácia e tolerabilidade no tratamento do TOC em crianças também foram comprovadas. As doses utilizadas variaram de 20 a 60 mg/dia.¹¹

O FDA também aprovou a fluoxetina para uso no tratamento da bulimia nervosa. Em um primeiro estudo, as doses eficazes para adultos foram de 60 mg/dia. A fluoxetina também foi eficaz em prevenir episódios do comer compulsivo, durante o período de 52 semanas, tanto em pacientes portadores de bulimia nervosa, como em não portadores. Doses de até 80 mg foram utilizadas.^{12,13}

A fluoxetina foi eficaz na redução dos ataques e dos demais sintomas do pânico, especialmente na dose de 20 mg/dia.¹⁴ No tratamento desse transtorno, recomenda-se iniciar com 5 mg/dia para prevenir o aparecimento de inquietude e ansiedade, comuns no início do uso, e aumentar lentamente até chegar a 20 mg/dia. A eficácia da fluoxetina foi verificada também na terapia de manutenção para a prevenção das crises de pânico no período de dois anos após um tratamento agudo eficaz. Verificou-se ainda que doses semanais de 10 a 60 mg/dia são eficazes em manter os pacientes livres dos sintomas por períodos superiores a dois anos.

A fluoxetina vem sendo ainda testada em uma série de outros quadros, como no transtorno do corpo dismórfico,¹⁴ no estresse pós-traumático,¹⁶ na fobia social, nos transtornos de impulsos, situações nas quais pode ser utilizada como coadjuvante à terapia cognitivo-comportamental. Também vem sendo empregada para tratamento dos sintomas físicos na disforia pré-menstrual.

Como regra, deve-se evitar a administração de doses superiores a 80 mg. Utilizar doses menores

em pacientes com doença hepática, naqueles com algum grau de insuficiência renal ou em idosos. Administrar durante ou logo após as refeições para evitar irritação gástrica, em dose única. Preferir para evitar insônia, embora eventualmente possa provocar sonolência. Nesses casos, pode ser utilizada à noite.

As formulações para liberação lenta entérica, com a administração de uma cápsula semanal, em princípio produzem menos efeitos colaterais digestivos e podem ser interessantes para o uso prolongado nos tratamentos de manutenção. Para utilização dessa apresentação, interrompe-se a fluoxetina (20mg) e inicia-se a fórmula de liberação lenta semanal 1 a 7 dias depois: idealmente no terceiro dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A fluoxetina é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). No entanto, além desse efeito, existe uma sequência de outras ações, talvez as verdadeiras responsáveis pelo efeito antidepressivo, que convém destacar.

Quando um ISRS é administrado, o efeito imediato é o bloqueio da bomba de recaptação da serotonina. Essa ação causa o aumento súbito da serotonina predominantemente nas áreas somatodendríticas (fenda sináptica em torno dos dendritos do corpo celular) e, com isso, a maior disponibilidade de serotonina para determinados receptores 5HT e em determinadas regiões do cérebro. Essa maior disponibilidade imediata de serotonina seria a responsável pelos efeitos colaterais. Entretanto, nos terminais axônicos, onde presumivelmente a serotonina é necessária para exercer sua ação terapêutica, ela é mais tardia.

Se o ISRS é administrado cronicamente, o aumento sustentado de serotonina na área somatodendrítica causa uma dessensibilização dos auto-receptores 5HT_{1A} dessa área (*down regulation*). Em função da sua dessensibilização, não detectam as altas quantidades de serotonina existentes nessa área e enviam uma mensagem para os terminais axônicos liberarem mais serotonina na fenda sináptica, desinibindo a neurotransmissão serotoninérgica. Essa ativação é tardia quando comparada ao aumento de serotonina nas áreas somatodendríticas dos neurônios serotoninérgicos. Esse atraso é o resultado do tempo que leva para a dessensibilização dos auto-receptores serotoninérgicos 5HT_{1A} e para a desinibição do fluxo de im-

pulsos neuronais nos neurônios serotoninérgicos. Esse tempo despendido pode ser o responsável pela ação terapêutica não imediata dos ISRSs.

Em resumo: após os ISRSs terem 1) bloqueado a bomba de recaptação de serotonina, 2) aumentado a serotonina na área somatodendrítica, 3) dessensibilizado os auto-receptores 5HT_{1A}, 4) desinibido o fluxo de impulsos neuronais, e 5) aumentado a liberação de serotonina nos terminais axônicos, o passo final é 6) a dessensibilização dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos. Essa dessensibilização pode contribuir tanto para a ação terapêutica dos ISRSs como para o desenvolvimento de tolerância a estes medicamentos.¹⁸

A fluoxetina não bloqueia a recaptação da NE e da DA. Aparentemente não tem afinidade pelos receptores muscarínicos (colinérgicos), histamínicos (H₁), α -1-adrenérgicos, 5HT₁ e 5HT₂, o que explica a menor incidência de efeitos colaterais. Não possui ação sobre a MAO. Parece causar algum bloqueio dopaminérgico e de dessensibilização dos receptores 5HT₁ e 5HT₂. Tanto a fluoxetina como a norfluoxetina exercem ações semelhantes. Por seus efeitos serotoninérgicos, causa diminuição do apetite e do sono, além de disfunções sexuais. Não produz nenhum efeito mensurável sobre o eletrocardiograma.

A fluoxetina altera o padrão de sono, levando a um aumento de fase 1 e da latência para o período REM e a diminuição do tempo total de sono REM.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: anorexia, ansiedade, cefaléia, diarreia, diminuição do apetite, fadiga, inquietude, dor abdominal, insônia, náuseas, nervosismo, sedação, sonolência, tonturas.

Menos comuns: acatisia, acne, agitação, agressividade, agudização de glaucoma, alergia, alopecia, alteração da função hepática, alteração do paladar, amenorréia, anemia, *angina pectoris*, angioedema, anorgasmia, apatia, anestesia genital, artralgia, arritmia, astenia, ataxia, aumento do apetite, boca seca, bocejos, bradicardia, broncoespasmo, bronquite, bruxismo, calafrios, calorões, ciclagem rápida, cólica abdominal, congestão nasal, constipação, convulsão, crises hipertensivas, déficit de atenção, delírios paranóides, diminuição da libido, discinesia, dismenorréia, dispnéia, distonia, distúrbios da coagulação, dor epigástrica, dor

nas costas, dor muscular, dor nas articulações, edema, ejaculação retardada, engurgitamento clitoriano, epistaxe, eritema multiforme, excitação, faringite, febre, fezes amolecidas, fibrilação atrial, flatulência, fotossensibilidade, fraqueza, gagueira, ganho de peso, gastrite, infecção urinária, herpes simples, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão, hipotireoidismo, ideação suicida, impotência, indiferença, indução à gagueira, irritabilidade, labilidade emocional, leucocitose, linfadenopatia, menstruação dolorosa, mania, mialgia, micção frequente, midríase, mioclonia, orgasmo espontâneo, palpitações, parkinsonismo, pele seca, perda de peso, queda de cabelo, pesadelos, poliúria, proteinúria, prurido, *rash* cutâneo, rinite, seditação, síncope, síndrome da secreção inapropriada do ADH, síndrome do lobo frontal (apatia, indiferença, desatenção), síndrome extrapiramidal, síndrome serotoninérgica (inquietação, tremores, sudorese, mioclonia, agressividade, mudanças de humor, calafrios), sonhos vívidos, taquicardia, tremores finos, urticária, vasculites, virada maníaca, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior (FDA);⁴⁻⁷
- distímia⁸
- transtorno obsessivo-compulsivo (FDA);⁹⁻¹¹
- bulimia nervosa (FDA);^{12,13}
- transtorno do pânico;¹⁴
- transtorno do corpo dismórfico;¹⁵
- transtorno de estresse pós-traumático;^{16,17}
- fase depressiva do transtorno bipolar (embora efetiva, a preferência é por um ISRS com meia-vida menor – sertralina, paroxetina ou citalopram, pois, em caso de virada maníaca, é mais rápida a retirada, ou ainda a bupropiona).

Evidências incompletas:

- fobia social;
- síndrome de tensão pré-menstrual;
- tricotilomania;
- comportamento agressivo em pacientes com transtorno da personalidade *borderline*;
- disforia da fase lútea tardia;
- enurese noturna;
- ejaculação precoce;
- comportamentos auto-mutilatórios.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Pacientes com hipersensibilidade ao fármaco.

Relativas

- Indisposição gastrointestinal;
- pacientes que utilizam múltiplas drogas;
- associação com IMAOs.



INTOXICAÇÃO

Sintomas: náuseas, vômitos, agitação, inquietude, hipomania, insônia, tremor e convulsões. Foram relatados casos de uso de doses acima de 3 g/dia sem consequências maiores. Óbitos ocorreram pela associação da fluoxetina com outras drogas.

Manejo

- Manter as vias aéreas desobstruídas e em funcionamento.
- Garantir ventilação e oxigenação adequadas.
- Provocar vômitos ou realizar lavagem gástrica.
- Usar carvão ativado associado a sorbitol.
- Monitorar os sinais vitais.
- Convulsões que não cedem espontaneamente podem responder ao diazepam.
- Diurese forçada ou diálise são de utilidade duvidosa.

Obs.: Não há antídoto para a fluoxetina.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

A fluoxetina é um dos fármacos de escolha quando for indispensável o uso de um antidepressivo no primeiro trimestre de gestação. Não há comprovação de uma incidência maior de teratogênese ou de outros problemas em grávidas que utilizaram a fluoxetina do que na população em geral. Aproximadamente 1.900 casos de exposição à fluoxetina no primeiro trimestre de gestação foram estudados pelo fabricante, e não foi encontrado aumento do risco de malformações. Um estudo com 128 mulheres que utilizaram fluoxetina no primeiro trimestre concluiu que o uso da fluoxetina nesse período não representou nenhum risco de malformações, embora aparentemente tenha apresentado um leve aumento de abortos espontâneos semelhante ao grupo que

utilizou tricíclicos.²⁰ Uma revisão e uma metanálise recentes concluíram que o uso de fluoxetina no primeiro trimestre não está associado com nenhum efeito teratogênico mensurável. Concluiu ainda que o desenvolvimento do feto das mães que estavam tomando fluoxetina ou tricíclicos foi idêntico ao dos fetos cujas mães estavam tomando placebo.^{20,21}

É sempre importante avaliar a relação risco/benefício de seu uso nessas condições, pois estudos mostram que gestantes deprimidas apresentam uma tendência aumentada a terem os bebês com malformações congênitas e complicações perinatais. De qualquer forma, é de bom senso interrompê-la, se possível no primeiro trimestre e a partir do 9º mês de gestação, neste último caso em razão de sua metabolização lenta. Há controvérsias sobre o uso da fluoxetina no final da gravidez. Um estudo prospectivo com mães que utilizaram fluoxetina no terceiro trimestre da gravidez não observou complicações no pós-parto;²³ um outro, entretanto, observou que mulheres que utilizaram fluoxetina no terceiro trimestre da gestação apresentaram um risco aumentado para complicações perinatais.²² É bom lembrar ainda o risco de síndrome serotoninérgica à qual o bebê pode ficar exposto se a mãe utiliza a fluoxetina no final da gravidez. Bebês expostos à fluoxetina nesse período da gravidez apresentaram escores de sintomas serotoninérgicos 4 vezes mais elevados do que os controles aos 4 dias de vida.²³

Não foi observado nenhum tipo de complicação no desenvolvimento neuropsicomotor associado com esse fármaco.

A fluoxetina aparece em doses baixas (cerca de 1/4 da sérica) no leite materno e é considerada segura na amamentação. Reações adversas, como cólicas, irritabilidade, diarreia, vômitos e diminuição do tempo de sono, foram observadas em bebês amamentados por mães que estavam usando fluoxetina. Um estudo recente, coletando 177 amostras de 10 crianças que estavam sendo amamentadas, calculou que, em média, a criança receberia um total de 120 mg de fluoxetina durante um ano de amamentação.²⁴ Embora sejam necessárias mais pesquisas nessa área, no momento os estudos de caso não trazem evidências que sugiram a descontinuação da amamentação para mães que estejam em uso de doses terapêuticas de fluoxetina.

Bebês prematuros ou com hiperbilirrubinemia apresentam maior risco de apresentar efeitos adversos devido ao fato de o metabolismo das dro-

gas ser ainda deficitário, acarretando acúmulo destas e ao conseqüente acúmulo destas. Uma vez definido que um antidepressivo seria apropriado durante o aleitamento, essa proposta deve ser apresentada à mãe (e idealmente ao pai) com uma discussão do risco-benefício, sendo que ela deve decidir com base em seus valores. Nunca deve haver o reassseguramento da dupla de que os antidepressivos são absolutamente seguros durante o aleitamento (Categoria B do FDA).

Crianças

A eficácia e a tolerabilidade da fluoxetina têm sido estabelecidas para uso em crianças e adolescentes no tratamento da depressão maior, do transtorno obsessivo-compulsivo e de outros transtornos de ansiedade. Tem sido ainda utilizada no tratamento de transtornos de impulsos, entre outros quadros, com boa tolerabilidade. Os estudos referem ativação comportamental, inquietude, cefaléia, sintomas gastrintestinais, agitação e insônia como as reações adversas mais freqüentes. Como precaução, deve-se iniciar com doses baixas, lembrando que sua eliminação é muito lenta e que ela pode interferir com o metabolismo de muitos outros fármacos. Aparentemente, os ISRSs são vantajosos em relação aos ADT.^{6,11}

Idosos

A fluoxetina pode causar perda de peso. Idosos com mais de 75 anos e com doenças físicas são particularmente vulneráveis a esse efeito.

Pode ocorrer maior secreção do hormônio anti-diurético em idosos que utilizam fluoxetina, sendo interessante um controle dos níveis séricos de sódio. Os idosos têm ainda uma perda maior de neurônios dopaminérgicos, sendo particularmente sensíveis às interações da fluoxetina com o lítio e os neurolépticos (tremores, sintomas extrapiramidais).

Há um relato de caso em que uma paciente idosa, com angina estável leve, logo após iniciar tratamento com fluoxetina, desenvolveu fibrilação atrial e bradicardia. Os sintomas desapareceram com a retirada do fármaco.

Deve-se lembrar ainda que a fluoxetina apresenta complexas interações com outros fármacos, na medida em que inibe acentuadamente algumas famílias de citocromos, o que deve ser levado em conta quando o paciente está utilizando outros fármacos concomitantemente.

Em idosos, o metabolismo da fluoxetina é menor, e seus níveis séricos tendem a ser mais elevados do que em indivíduos jovens com doses semelhan-

tes. Por essa razão, devem-se utilizar doses menores, começando com 10 mg/dia.



LABORATÓRIO

Não ficou comprovado que, na dosagem diária de 20 a 60 mg, exista relação entre os níveis séricos e a resposta clínica. Há quem recomende manter os níveis séricos entre 200 a 500 µg/mL. Concentrações de fluoxetina e norfluoxetina acima desses valores estariam associadas a respostas menos eficazes. Um estudo mais recente concluiu, entretanto, que as concentrações plasmáticas de fluoxetina e norfluoxetina não parecem estar associadas com os resultados clínicos, e não deveriam ser utilizadas para tomada de decisão em relação ao tratamento.



PRECAUÇÕES

1. Como pode ocorrer aumento de ansiedade, especialmente em pacientes com transtorno do pânico, pode-se associar benzodiazepínicos nas fases iniciais do tratamento.
2. Administrar durante ou logo após as refeições.
3. Evitar o uso concomitante com IMAO tradicional.
4. Cerca de 4% dos pacientes desenvolvem *rash* cutâneo ou urticária, eventualmente graves. Um terço desses pacientes desenvolvem, como consequência, febre, leucocitose, artralgias, edema, desconforto respiratório, linfadenopatia, proteinúria e elevação das transaminases. Muitos melhoram com a simples interrupção da fluoxetina, enquanto outros necessitam do uso de esteróides ou anti-histamínicos.
5. Evitar o uso concomitante de álcool.
6. Em pacientes com outras doenças, ficar atento aos demais medicamentos que estejam sendo utilizados e verificar as possíveis interações.
7. Casos de *delirium* foram relatados, associados com níveis séricos muito elevados de fluoxetina e norfluoxetina. Em pacientes com deficiência hepática isso sempre pode ocorrer.
8. Deve-se evitar o uso concomitante de ECT. Há relatos de aumento da duração das convulsões.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Devane CL. Pharmacokinetics and drug metabolism of newer antidepressant agents. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:38-45.
2. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative metabolism. *Clin Pharmacokin* 1997; 32 (suppl.1):1-21.
3. Harvey AT, Preskorn SH. Fluoxetine pharmacokinetics and effect on CYP2C19 in young and elderly volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(2):161-6.
4. Bech P, Cialdella P, Haugh MC, Birkett MA, Hours A, Boissel JP, Tollefson GD. Meta-analysis of randomised controlled trials of fluoxetine v. placebo and tricyclic antidepressants in the short-term treatment of major depression. *Br J Psychiatry* 2000;176:421-8.
5. Nierenberg AA, Farabaugh AH, Alpert JE, Gordon J, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Timing of onset of antidepressant response with fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2000 ;157(9):1423-8.
6. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, Rintelmann J. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(11):1031-7.
7. McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF. A placebo-controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry* 2000;157(3): 344-50.
8. Vanelle JM, Attar-Levy D, Poirier MF, Bouhassira M, Blin P, Olie JP. Controlled efficacy study of fluoxetine in dysthymia. *Br J Psychiatry* 1997;170: 345-50.
9. Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE e cols. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 926-932.
10. Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ, Serlin RC. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(1):53-60.
11. Geller DA, Hoog SL, Heiligenstein JH, Ricardi RK, Tamura R, Kluszynski S, Jacobson JG; Fluoxetine Pediatric OCD Study Team. Fluoxetine treatment for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: a placebo-controlled clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(7):773-9.
12. Fluoxetine Bulimia Nervosa Collaborative Study Group. Fluoxetine in the treatment of bulimia nervosa. A multicenter, placebo-controlled, double-blind trial *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(2):139-47.
13. Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Lee JS. A placebo-controlled study of fluoxetine in continued treatment of bulimia nervosa after successful acute fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry* 2002; 159(1): 96-102.
14. Michelson D, Lydiard RB, Pollack MH, Tamura RN, Hoog SL, Tepner R, Demitrack MA, Tollefson GD. Outcome assessment and clinical improvement in panic disorder: evidence from a randomized controlled trial of fluoxetine and placebo. The Fluoxetine Panic Disorder Study Group. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11):1570-7.

15. Phillips KA, Albertini RS, Rasmussen SA. A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(4):381-8.

16. Martenyi F, Brown EB, Zhang H, Prakash A, Koke SC. Fluoxetine versus placebo in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(3):199-206.

17. Connor KM, Sutherland SM, Tupler LA, Malik ML, Davidson JR. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. Randomised, double-blind study. *Br J Psychiatry* 1999;175:17-22.

18. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affective Dis* 1998; 51:215-235.

19. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac) *JAMA* 1993; 269(17): 2246-8

20. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999; 282(13):1264-9.

21. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2000; 30(1): 89-94.

22. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM e cols. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Eng J Med* 1996; 335:1010-15.

23. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, Kero P. Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(7):720-6.

24. Suri R, Stowe ZN, Hendrick V, Hostetter A, Widawski M, Altschuler LL. Estimates of nursing infant daily dose of fluoxetine through breast milk. *Biol Psychiatry* 2002; 52(5): 446-51.



FLUPENTIXOL

DEPIXOL (Lab. Lundbeck)

- Frascos de 10 mL. Cada mL contém Decanoato de Flupentixol 20 mg;
- frascos de 2 mL. Cada mL contém Decanoato de Flupentixol 100 mg;
- comprimidos de 3 mg;
- comprimidos de 0,5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O dihidroclorido de flupentixol é bem-absorvido na área gastrointestinal e alcança concentração máxima no soro de 3 a 8 horas. Liga-se às proteí-

nas plasmáticas, sendo metabolizado pelo fígado e excretado, principalmente, nas fezes. A dose deve ser individualizada e ajustada de acordo com a gravidade dos sintomas e a tolerância ao fármaco. Inicialmente, recomenda-se que a dose seja de 1 mg 3 vezes ao dia, podendo ser aumentada em 1 mg a cada 2 a 3 dias até o controle efetivo dos sintomas psicóticos. A dose de manutenção habitual é de 3 a 6 mg diárias em 3 doses divididas, independentemente do horário das refeições, embora doses de até 12 mg diárias ou mais sejam usadas em alguns pacientes.¹

A forma decanoato de flupentixol promove sua liberação lenta no local da injeção com prolongamento do tempo de ação. O início da ação normalmente acontece entre 24 a 72 horas depois de injeção, e a melhora dos sintomas continua durante 2 a 4 semanas. A dose de manutenção recomendada é de 200 a 400 mg de flupentixol a cada 14 dias.¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Flupentixol é um antagonista dopaminérgico derivado do tioxanteno com propriedades antipsicóticas. Seu mecanismo exato de ação não foi bem estabelecido. Seus efeitos se assemelham aos da flufenazina: está entre os antipsicóticos que têm menos probabilidade de causar sedação e hipotensão, mas tem maior propensão para produção de sintomas extrapiramidais.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação, dificuldade miccional, insônia, náusea, salivação excessiva, sintomas extrapiramidais, transpiração excessiva, visão borrada.¹

Menos comuns: aumento de peso, aumento dos níveis séricos das transaminases e da fosfatase alcalina, dermatite exfoliativa e dermatite de contato, eczema, elevação dos níveis séricos de prolactina, eosinofilia, eritema, erupção cutânea, galactorrêia, icterícia, impotência e perda da libido, prurido, urticária e seborréia. A possibilidade de reações de anafiláticas deve ser sempre lembrada.¹



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- terapia de manutenção de pacientes esquizofrênicos crônicos cujas manifestações principais não incluem excitação, agitação ou hiperatividade.¹⁻⁴

Evidências incompletas:

- co-adjuvante no tratamento psicofarmacológico do abuso e da dependência de álcool^{5,6} e de cocaína.^{6,7}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos tioxantenos;
- quadros de agitação psicomotora;
- depressão do SNC: estados letárgicos, suspeita ou confirmação de lesão subcortical;
- discrasias sangüíneas;
- feocromocitoma;
- doenças cerebrovasculares;
- insuficiência renal;
- problemas na condução cardíaca;
- problemas cardiovasculares graves;
- uso concomitante de doses elevadas de hipnóticos;
- suspeita ou diagnóstico de glaucoma.¹



INTOXICAÇÃO

Freqüentemente ocorre sedação, precedida por agitação extrema, excitação e confusão mental. Sintomas extrapiramidais, colapso respiratório e circulatório também podem acontecer. O tratamento é sintomático. Em casos de superdose oral, deve ser feita lavagem gástrica imediatamente. Tanto na superdose por via oral ou parenteral devem ser adotadas medidas de suporte direcionadas para os sistemas respiratório e cardiovascular, sendo que nenhuma medicação adicional deve ser administrada até os sinais vitais estarem estáveis. Cuidar em manter as vias aéreas funcionais; caso necessário, o paciente deve ser entubado. Em caso de hipotensão grave, a administração imediata de um fármaco vasopressor por via endovenosa deve ser efetuada. A adrenalina (epinefrina) está contra-indicada nesses casos. Os me-

dicamentos antiparkinsonianos só devem ser usados em caso de sintomas extrapiramidais.¹



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

A segurança de sua administração durante a gravidez e a lactação não foi estabelecida. Não deve ser usado durante a gravidez e a lactação a menos que, na opinião do médico, o benefício esperado para o paciente exceda o risco potencial para o feto ou a criança.¹

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas; portanto, não é recomendado seu uso nessas faixas etárias por falta de evidências clínicas.

Idosos

É seguro para o uso em idosos. Inicialmente, a dose deve ser de um quarto da recomendada para pacientes adultos.¹



PRECAUÇÕES

1. Reações adversas graves podem ocorrer, sendo de difícil previsão. A avaliação da tolerância e da resposta e o estabelecimento de terapia de manutenção adequada requerem estabilização cuidadosa de cada paciente sob observação médica contínua.¹
2. Embora o flupentixol não seja sedativo, a sedação pode acontecer em alguns pacientes.¹
3. Deve ser usado com precaução em pacientes com história de convulsões, pois pode diminuir o limiar convulsivante.¹
4. A possibilidade do desenvolvimento de discinesia irreversível deve ser lembrada quando os pacientes estão em terapia prolongada.¹
5. O efeito antiemético observado com flupentixol em estudos com animais também pode ocorrer no homem, podendo então mascarar sinais de toxicidade devido à intoxicação por outras drogas ou ainda mascarar os sintomas de doenças como tumor cerebral e obstrução intestinal.¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quraishi S, David A. Depot flupentixol decanoate for schizophrenia or other similar psychotic disorders. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD001470.

2. Muller MJ, Wetzel H, Benkert O. Differential effects of high-dose amisulpride versus flupentixol on latent dimensions of depressive and negative symptomatology in acute schizophrenia: an evaluation using confirmatory factor analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17(5):249-61.

3. Wetzel H, Grunder G, Hillert A, Philipp M, Gattaz WF, Sauer H, Adler G, Schroder J, Rein W, Benkert O. Amisulpride versus flupentixol in schizophrenia with predominantly positive symptomatology — a double-blind controlled study comparing a selective D2-like antagonist to a mixed D1-/D2-like antagonist. *The Amisulpride Study Group. Psychopharmacology* 1998;137(3):223-32.

4. Freeman HL. Amisulpride compared with standard neuroleptics in acute exacerbations of schizophrenia: three efficacy studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12 Suppl 2:S11-7.

5. Wiesbeck GA, Weijers HG, Lesch OM, Glaser T, Toennes PJ, Boening J. Flupentixol decanoate and relapse prevention in alcoholics: results from a placebo-controlled study. *Alcohol* 2001;36(4):329-34.

6. Soyka M, De Vry J. Flupentixol as a potential pharmacotreatment of alcohol and cocaine abuse/dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10(5):325-32.

7. Levin FR, Evans SM, Coomaraswamy S, Collins ED, Regent N, Kleber HD. Flupentixol treatment for cocaine abusers with schizophrenia: a pilot study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24(3):343-60.



FLURAZEPAM

DALMADORM (Lab. ICN)

- Caixas com 30 comprimidos ranhurados de 30 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O flurazepam é um benzodiazepínico de meia-vida longa. Foi o primeiro especificamente recomendado como hipnótico, tendo sido lançado no mercado americano em 1971. É rápida e quase que totalmente absorvida no nível do trato gastrointestinal, tendo alta taxa de ligação protéica (97%). O início da ação ocorre 15 a 45 minutos após a ingestão, e a eficácia máxima como hipnótico é atingida depois de 2 a 3 dias.

É metabolizado em nível hepático, onde são produzidos dois metabólitos ativos: o hidroetilflurazepam, de meia-vida rápida, e o N-desalquilflurazepam, com meia-vida entre 45 a 160 horas. A meia-vida do flurazepam é de 50 a 80 horas. Após a administração contínua diária de 7 a 10 dias, obtém-se um platô cujo nível é 5 vezes mais elevado do que o da concentração obtida após 24

horas de uma administração isolada. Por causa da meia-vida de eliminação relativamente longa do N-desalquilflurazepam, o flurazepam pode estar associado com aumento de efeitos no dia imediatamente posterior. Isso pode ser positivo para o tratamento dos sintomas de ansiedade, mas também negativo, pois pode estar associado com sonolência ou outros sinais indesejados de depressão do SNC.¹

Diversos estudos comprovam a eficácia do flurazepam no tratamento da insônia,^{3,4} em dose única de 15 a 30 mg, com eficácia semelhante à do estazolam. Sonolência e hipocinesia, diminuição do desempenho e comprometimento da memória no dia seguinte foram os efeitos colaterais mais comuns.²⁻⁷

A dose inicial em um adulto jovem hígido é de 15 mg/dia, podendo ser aumentada para 30 mg/dia. Em idosos ou pacientes debilitados, usa-se a dose de 15 mg/dia, podendo ser aumentada com precaução quando necessário.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O flurazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA. A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.⁸



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ataxia, déficit de atenção, disartria, insônia de rebote, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio

da ovulação, bradicardia, confusão mental, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia (usado como indutor do sono).^{3,4}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Glaucoma;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- *miastenia gravis*;
- hipersensibilidade aos benzodiazepínicos.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência de uso, pois os BZDs apresentam uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão isolada do fármaco são raros, sendo que a maioria dos casos letais ocorre pela ingestão de outros agentes depressores do SNC, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem ataxia, letargia, sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- O esvaziamento gástrico pode ser útil, se a ingestão for recente.
- O uso de flumazenil (Lanexat) pode ser de auxílio no tratamento e no diagnóstico diferencial

das intoxicações. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos, até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a realização de um *screening* de urina para detecção de outras drogas.

Obs.: Em pacientes com intoxicação crônica, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso de benzodiazepínicos na gravidez ficou inicialmente relacionado com a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis.⁹ O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com recente estudo de metanálise.¹⁰ Deve ser levada em conta a relação entre o risco e o benefício do uso de benzodiazepínicos na gravidez, especialmente no primeiro e no terceiro trimestre.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que uma pessoa adulta. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária.

O uso contínuo, em altas doses e por período prolongado do **diazepam**, particularmente no terceiro trimestre da gravidez, pode provocar o acúmulo no recém-nascido, sendo descritas duas síndromes: síndrome *floppy baby* e síndrome de abstinência. A primeira se caracteriza por hipotonia muscular, baixos escores de Apgar, hipotermia, reflexo da tosse prejudicado, dificuldade de sucção e depressão neurológica. A síndrome de abstinência também pode ocorrer e envolve hipertonia, hiperreflexia, inquietude, irritabilidade, convulsões, padrões anormais de sono, choro inconsolável, tremores, bradicardia, cianose, distensão abdominal. Esses sinais podem aparecer logo após

o parto ou até 3 semanas depois e se estender por várias semanas. É muito provável que a ingestão continuada e em altas doses de flurazepam no segundo e no terceiro trimestre possa provocar sintomas semelhantes ao recém-nascido.

Lactação

O flurazepam não deve ser usado durante o aleitamento.

Crianças

Não é recomendável para crianças, pois a segurança e a eficácia para essa faixa etária ainda não foram estabelecidas.

Idosos

O uso de flurazepam no tratamento de idosos está associado com reações adversas, comprometimento do desempenho motor e da memória, confusão mental, ataxia, sedação diurna e ocorrência de quedas. Deve ser evitado nessa faixa etária.¹¹



LABORATÓRIO

A dosagem laboratorial não é utilizada rotineiramente. Os BZDs interferem na captação do Iodo 123 e do Iodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas; diversos estudos verificaram o comprometimento da psicomotricidade na manhã posterior ao uso noturno de flurazepam.¹²
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade tendem a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente para evitar uma síndrome de abstinência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Engelhardt N, Shader RI. Pharmacokinetic determinants of dynamic differences among three benzodiazepine hypnotics. Flurazepam, temazepam, and triazolam. Arch Gen Psychiatry 1989; 46(4):326-32.

2. Greenblatt DJ, Shader RI, Koch-Weser J. Flurazepam hydrochloride, a benzodiazepine hypnotic. Ann Intern Med 1975; 83(2):237-41.

3. Scharf MB, Roth PB, Dominguez RA, Ware JC. Estazolam and flurazepam: a multicenter, placebo-controlled comparative study in outpatients with insomnia. J Clin Pharmacol 1990; 30(5):461-7.

4. Cohn JB, Wilcox CS, Bremner J, Ettinger M. Hypnotic efficacy of estazolam compared with flurazepam in outpatients with insomnia. J Clin Pharmacol 1991; 31(8):747-50.

5. Salkind MR, Silverstone T.A clinical and psychometric evaluation of flurazepam. Br J Clin Pharmacol 1975; 2(3):223-6.

6. Gorenstein C, Gentil V. Residual and acute effects of flurazepam and triazolam in normal subjects. Psychopharmacology 1983; 80(4):376-9.

7. Roth T, Hartse KM, Saab PG, Piccione PM, Kramer M. The effects of flurazepam, lorazepam, and triazolam on sleep and memory. Psychopharmacology 1980; 70(3): 231-7.

8. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: Essential psychopharmacology. 1. ed. Cambridge University Press, 1997.

9. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. Reprod Toxicol 1994; 8(6): 461-75.

10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153(5): 592-606.

11. Woo E, Proulx SM, Greenblatt DJ. Differential side effect profile of triazolam versus flurazepam in elderly patients undergoing rehabilitation therapy. J Clin Pharmacol 1991; 31(2):168-73.

12. Ogura C, Nakazawa K, Majima K, Nakamura K, Ueda H, Umezawa Y, Wardell WM. Residual effects of hypnotics: triazolam, flurazepam, and nitrazepam. Psychopharmacology 1980; 68(1):61-5.



FLUVOXAMINA

LUVOX (Lab. Solvay)

- Caixas com 15 e 30 comprimidos de 100 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A fluvoxamina (maleato de) foi o primeiro ISRS da serotonina lançado no mercado, o que ocorreu na Suíça em 1983. É bem-absorvida por via oral: igual ou superior a 94%. A absorção não é afetada pelos alimentos, e a concentração plasmática máxima é alcançada em 2 a 8 horas após a ingestão de uma dose única, atingindo níveis de

31 a 87 µg/L. A meia-vida situa-se entre 17 a 22 horas, e, em torno de 10 dias, é alcançado o estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos. Apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 77%, ligando-se sobretudo à albumina. Sua bio-disponibilidade absoluta é de 50%. É bastante lipofílica, tendo um volume de distribuição de 25 L/kg.^{1,2,3}

A fluvoxamina é uma potente Inibidora do citocromo P450 1A2, que metaboliza a teofilina, a cafeína e os tricíclicos do grupo das aminas terciárias, além de inibir ainda 2C4 e 3A4. É fraca inibidora de 2D6.^{1,2} Em razão disso, eleva os níveis séricos de fármacos metabolizados pela CYP1A2, como clozapina, clomipramina, amitriptilina, imipramina, teofilina, levomepromazina, e pela CYP2C9/19, como warfarina, acenocumarol, fludionia e fenitoína, elevando seus níveis séricos.

É metabolizada no fígado, principalmente por desmetilação oxidativa e desaminação. Seus metabólitos são inativos. A excreção ocorre por via renal, e menos de 4% são eliminados intactos na urina. A eficácia da fluvoxamina foi estabelecida no tratamento da depressão maior mesmo em quadros de intensidade grave;^{4,5} no tratamento dos sintomas do transtorno obsessivo-compulsivo,⁶ inclusive em crianças,⁷ e no transtorno do pânico.⁸

Deve-se iniciar a dose com 50 mg ao dia, como única tomada na hora de deitar por 3 a 4 dias, aumentando-se gradualmente 50 mg a cada 4 a 7 dias. A dose máxima recomendada é de 300 mg ao dia tanto no tratamento da depressão como do transtorno obsessivo-compulsivo. Doses acima de 100 mg devem ser divididas em duas tomadas diárias. Se não puderem ser iguais, a maior dose deverá ser dada à noite. A suspensão abrupta da fluvoxamina pode provocar uma síndrome de retirada cujos sintomas mais frequentes são tonturas, náuseas, cefaléia, fadiga, mialgia, vertigem, vômitos e ansiedade, em geral de intensidade leve a moderada, que desaparecem com a reintrodução do medicamento. Por esse motivo, a interrupção ou a retirada, devem ser graduais.

A fórmula CR de liberação lenta, já testada em outros países e ainda não disponível em nosso meio,³ revelou-se igualmente efetiva no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A fluvoxamina é um éter arakilcetona, quimicamente não-relacionado com a estrutura química dos demais antidepressivos. Sua ação principal é de inibição seletiva da recaptação de serotonina, não tendo ação significativa em receptores histaminérgicos, α ou β adrenérgicos, muscarínicos e dopaminérgicos. Não tem efeito clínico significativo sobre o sistema cardiovascular, além de hipotensão, taquicardia ou palpitações (geralmente de grau leve), sendo, em princípio, uma droga segura para o uso em pacientes com problemas cardiovasculares.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, náuseas, sonolência, insônia, vômitos, tontura tremores.

Menos comuns: astenia, anorexia, ansiedade, anorgasmia, agitação, artralgia, boca seca, constipação, confusão mental, convulsão, diarreia, disfagia, dispnéia, dispepsia, dor abdominal, ejaculação retardada, galactorrêia, hepatotoxicidade, hipotensão, impotência, nervosismo, palpitação, rash cutâneo, retenção urinária, sudorese, taquicardia, vertigens, virada maníaca, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior (grave);^{4,5}
- transtorno obsessivo-compulsivo;^{6,7}
- transtorno do pânico.⁸

Evidências incompletas:

- transtorno dismórfico corporal;³
- jogo compulsivo;⁹
- transtorno do comer compulsivo (*binge eating disorder*);¹⁰
- comprar compulsivo;
- tricotilomania;
- prevenção de recaídas da bulimia.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao medicamento.



INTOXICAÇÃO

A superdose provoca tonturas, náuseas, vômitos, diarreia, sonolência, podendo progredir para alteração da condução cardíaca (bradicardia), hipotensão, convulsões e coma. Foram relatados 2 casos de óbito por superdose da fluvoxamina.

O manejo do quadro de intoxicação deve ser feito com desobstrução das vias aéreas, monitorização dos sinais vitais, ECG, administração de carvão ativado para provocar vômitos ou lavagem gástrica (nas primeiras 24 horas). É improvável o benefício da diálise ou da diurese forçada.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Foram registradas malformações fetais em ratos que utilizam fluvoxamina. Em seres humanos, essa droga não foi devidamente testada. Portanto, sua administração não é aconselhável durante a gravidez (Categoria C do FDA).

Lactação

A fluvoxamina é excretada minimamente no leite materno. A decisão em interromper a lactação ou em suspender o medicamento deverá ser avaliada de acordo com os riscos e os benefícios tanto para a mãe quanto para o bebê.

Crianças

Tem sido utilizada no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo em crianças de 8 a 17 anos.¹⁰

Idosos

A fluvoxamina é bem-tolerada em pacientes idosos, tendo sido utilizada em indivíduos com mais de 90 anos de idade.³ Os efeitos colaterais em princípio são os mesmos de outras faixas etárias. Entretanto, seu *clearance* em idosos é 50 % menor do que em indivíduos jovens, razão pela qual se recomenda que os aumentos iniciais sejam mais lentos, e as doses de manutenção, menores.



LABORATÓRIO

Poderá ocorrer aumento dos níveis de melatonina e das provas de função hepática, que deverão ser avaliadas periodicamente.



PRECAUÇÕES

1. Pode alterar a atenção, a concentração, bem como as habilidades motoras. Portanto, durante o uso, deve-se evitar operar máquinas perigosas ou dirigir automóveis.
2. Assim como os demais antidepressivos, deve ser usada com cuidado em pacientes com história de episódios maníacos, pois pode causar virada.
3. A fluvoxamina diminui o limiar convulsivante, devendo ser usada com cuidado em pacientes com história pregressa de convulsões e epilepsia.
4. Em pacientes com risco de suicídio, deve-se fornecer prescrições com uma quantidade menor de comprimidos para minimizar o risco de superdose intencional.
5. Em pacientes com alteração da função hepática (cirrose, hepatites), o *clearance* da fluvoxamina pode estar diminuído. Nessa situação, o medicamento deve ser introduzido ainda mais gradualmente do que em indivíduos hígidos.
6. A fluvoxamina é excretada em pequena proporção por via renal. Em pacientes com insuficiência renal, devem ser utilizadas as menores doses possíveis, e a função renal do paciente deve ser periodicamente avaliada.
7. Ficar atento para sintomas como agitação, hipertermia e mioclônias, acompanhados de distúrbios da consciência e sintomas autonômicos, que podem indicar a ocorrência de uma síndrome serotoninérgica, um quadro grave que exige manejo emergencial devido ao risco de óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Overmars H, Scherpenisse MP, Post CL. Fluvoxamine maleate: metabolism in man. Eur J of Drug Metab and Pharmacokinetics 1983; 8: 269-80.
2. Hrdina DP. Pharmacology of serotonin uptake inhibitors: focus on fluvoxamine. J Psychiatr Neurosci 1991; 16:10-18.
3. Solvay Farma. Luvox® – maleato de fluvoxamina. Monografia. Hannover, 1999.
4. March JS, Kobak KA, Jefferson JW et al. A double blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine in outpatients with major depression. J Clin Psychiatry 1990; 200-02.
5. Zohar J, Keegstra H, Barrelet L. Fluvoxamine as effective as clomipramine against symptoms of severe depression: results from a multicentre, double-blind study. Hum Psychopharmacol 2003;18(2):113-19.
6. Goodman KW, Price HL, Rasmussen AS et al. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-

blind comparison with placebo. Arch Gen Psychiatry 1989; 46: 36-44.

7. Riddle MA, Reeve EA, Yaryura-Tobias JA, Yang HM, et al. Fluvoxamine for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a randomized, controlled, multicenter trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2001; 40(2):222-9.

8. Asnis GM, Hameedi FA, Goddard AW, Potkin SG, Black D, Jameel M, Desagani K, Woods SW. Fluvoxamine in the treatment of panic disorder: a multi-center, double-blind, placebo-controlled study in outpatients. Psychiatry Res 2001;103(1):1-14.

9. Hollander E, Decaria MC, Mari E. et al. Short-term single-blind fluvoxamine treatment of pathological gambling. Am J Psychiatry 1998;155: 1781-1783.

10. Hudson IJ, McElroy LS, Raymond CN et al. Fluvoxamine in the treatment of binge-eating disorder: a multicenter placebo-controlled, double-blind trial. Am J Psychiatry 1998; 155:1756-1762.



GABAPENTINA

GABAPENTINA – genérico (Lab. Apotex, Rambaxy)

- Caixas com 30 comprimidos de 300 e 400 mg.

GABAPENTINA – genérico (Lab. Biosintética)

- Caixas com 30 cápsulas de 300 mg.

NEURONTIN (Lab. Pfizer)

- Caixas com 30 cápsulas de 300 e 400 mg;
- caixas com 10 cápsulas de 300 mg;
- caixas com 27 comprimidos de 600 mg.

PROGRESSE (Lab. Biosintética)

- Caixas com 30 cápsulas de 300 e 400 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A gabapentina é absorvida oralmente, não é metabolizada por via hepática e nem se liga a proteínas plasmáticas;¹ sua meia-vida, quando usada como monoterapia, é de 5 a 9 horas. A excreção é renal.² A dose diária varia de 900 a 1.800 mg/dia. Recomenda-se 3 tomadas ao dia, com intervalo não superior a 12 horas entre elas. A dose inicial de gabapentina deve ser de 300 mg ao dia, devendo ser posteriormente elevada em 300 mg ao dia a cada 4 dias.³

Havia uma impressão inicial favorável sobre o uso da gabapentina como adjuvante tanto para episódios maníacos quanto depressivos no transtorno do humor bipolar a partir de resultados relati-

vamente favoráveis em alguns estudos abertos (apesar de várias limitações metodológicas nesses estudos).⁴⁻⁶ Também havia uma idéia de que, sendo um potencial estabilizador do humor, teria propriedades ansiolíticas importantes para os pacientes bipolares. Entretanto, estudos placebo-controlados mais recentes falharam em demonstrar efeitos benéficos e, dessa forma, o uso da gabapentina no THB muito provavelmente não se sustente.^{7, 8}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A gabapentina, anticonvulsivante de terceira geração, apresenta propriedades gabaérgicas e glutamatérgicas. Há indícios de que aumente a síntese de GABA por ser estruturalmente relacionada, porém sem interagir com receptores gabaérgicos.⁹

A gabapentina apresenta baixo risco de interações (não interage com outros fármacos no sistema CP450).



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ataxia, fadiga, sedação, tontura.¹⁰



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- crises convulsivas parciais refratárias;¹⁰
- convulsões tônico-clônicas com generalização secundária.¹⁰

Evidências incompletas:

- como adjuvante a outros estabilizadores de humor na fase maníaca do transtorno do humor bipolar em casos isolados;⁴⁻⁶ porém, de eficácia duvidosa a partir de estudos controlados recentes.^{7, 8}



INTOXICAÇÃO

A gabapentina apresenta baixa disposição para intoxicação.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Não existem estudos adequados sobre o uso da gabapentina durante a gestação. Estudos pré-clínicos sugerem potencial toxicidade sobre o feto, como atraso na ossificação e hidronefrose em roedores expostos intra-útero a esse fármaco.

Não há literatura sobre a exposição de lactentes à gabapentina.

Crianças

Não há informações sobre seu uso em crianças.

Idosos

Recomenda-se evitar anticonvulsivantes de exclusiva excreção renal, como a gabapentina, em idosos.



LABORATÓRIO

Não é necessário dosar os níveis séricos da gabapentina.



PRECAUÇÕES

1. Efeitos como sonolência, tontura, ataxia e fadiga são, geralmente, de intensidade leve a moderada e resolvem-se em cerca de 2 semanas durante o tratamento continuado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vollmer K, Von Hodenberg A, Kolle E. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung*, 1986; 36:830-9.
2. Frye M, Kimbrell T, Dunn R et al. Gabapentin does not alter single-dose lithium pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 18:461-4.
3. Cabras P, Hardoy J, Hardoy C et al. Clinical experience with gabapentin in patient with bipolar or esquizoafectivo disorder: result of open-label study. *J. Clin. Psychiatry* 1999; 60:245-8.
4. Young L, Robb J, Hasey G et al. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1999; 55:73-7.
5. Schaeffer C, Schaeffer L. Open maintenance treatment of bipolar disorder spectrum patients who responded to gabapentin augmentation in the acute phase treatment. *J Affect Disord* 1999; 55:237-40.
6. Vieta E, Martinez-Aran, Nieto E et al. Adjunctive gabapentin treatment of bipolar disorder. *Eur psychiatry* 2000; 15:433-7.

7. Frye M, Ketter T, Kimbrell T et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-14.

8. Pande A, Crockatt J, Janney C et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2000; 2:249-55.

9. Taylor C. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev. Neurol* 1997; 153:39-45.

10. Ramsay R. Clinical efficacy and safety of gabapentin. *Neurology* 1994; 44: 23-30.



GALANTAMINA

REMIL (Lab. Janssen-Cilag)

- Embalagens com 14 comprimidos de 4 mg;
- embalagens com 56 comprimidos de 8 mg;
- embalagens com 56 comprimidos de 12 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A galantamina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral, com concentração plasmática máxima sendo atingida após 1,2 horas. Sua biodisponibilidade oral absoluta é elevada (88,5%) e, embora a ingestão concomitante com alimentos diminua sua velocidade de absorção, a quantidade absorvida não é afetada. A meia-vida da galantamina atinge cerca de 7 horas, permitindo sua administração 2 vezes por dia. O estado de equilíbrio é alcançado em 2 dias. Possui baixa taxa de ligações a proteínas plasmáticas (17,7%). A metabolização da galantamina é hepática, ocorrendo por meio de desmetilação, oxidação e glicorunidação. Embora estudos *in vitro* tenham demonstrado que as frações 3A4 e 2D6 do citocromo P450 são as principais isoenzimas envolvidas em sua biotransformação, os dados disponíveis indicam que esse processo não é significativamente alterado em metabolizadores lentos. Sete dias após a administração de uma dose oral única de 4 mg de galantamina, aproximadamente 90 a 97% da dose é excretada pela urina e 2 a 6% pelas fezes^{1,2}.

A dose inicial é de 8 mg/dia durante 4 semanas. Os comprimidos de galantamina devem ser ingeridos duas vezes ao dia, de preferência com as refeições matinal e noturna. A dose de manutenção recomendada é de 16 mg/dia, porque dados de longo prazo demonstraram benefício cognitivo e

funcional com essa dose por, no mínimo, 12 meses. Com base na avaliação clínica e na relação eficácia/tolerabilidade, essa dose pode ser aumentada para 24 mg/dia após, pelo menos, 4 semanas de tratamento com 16 mg/dia^{1,2}.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A galantamina, um alcalóide terciário, é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Além disso, aumenta a ação intrínseca da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos, provavelmente por meio de ligação a um sítio alostérico do receptor^{1,2}.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, dispepsia, anorexia, fadiga, tontura, cefaléia, sonolência e redução do apetite^{1,2}.

Menos comuns: confusão, queda, ferimentos, insônia, rinite e infecção do trato urinário^{1,2}.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- demência do tipo Alzheimer de intensidade leve a moderada^{3,4,5,6}.

Evidências incompletas:

- demência vascular e demência de Alzheimer associada com doença cerebrovascular⁷;
- doença de Alzheimer de intensidade moderada a grave.



CONTRA-INDICAÇÕES

A galantamina não deve ser administrada a pacientes que apresentem hipersensibilidade conhecida ao hidrobrometo de galantamina ou a qualquer um dos componentes do produto. Uma vez que não existem dados disponíveis sobre seu uso em pacientes com insuficiência, hepática e renal grave, seu uso é contra-indicado nesses pacientes^{1,2}.



INTOXICAÇÃO

Os sinais e os sintomas esperados para uma superdose significativa de galantamina são semelhantes a superdoses de outros colinomiméticos. Esses efeitos geralmente envolvem o sistema nervoso central, o sistema nervoso parassimpático e a junção neuromuscular. Além da fraqueza muscular ou das fasciculações musculares, podem ocorrer alguns ou todos os sinais de uma crise colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrointestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular associado a hipersecreções traqueais e broncoespasmo pode levar a um comprometimento das vias aéreas^{1,2}.

No tratamento, deve-se utilizar medidas gerais de suporte. Nos casos graves, anticolinérgicos, como a atropina, podem ser utilizados como antídoto geral para os colinomiméticos^{1,2}.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Apesar de não ter se mostrado teratogênica em estudos com animais, deve ser evitada nessa situação.

Lactação

As mulheres que recebem galantamina não devem amamentar.

Crianças

Não deve ser utilizada nessa população.

Idosos

Seu uso é indicado para essa faixa etária.



LABORATÓRIO

Não foram observadas alterações significativas em variáveis laboratoriais hematológicas, renais, hepáticas ou eletrocardiográficas.



PRECAUÇÕES

1. Assim como outros colinomiméticos, deve-se ter cuidado ao administrar galantamina

em pacientes com doença do nódulo sinusal, distúrbios de condução, condições ulcerativas gastrointestinais, pacientes com histórico ou portadores de doenças respiratórias graves, obstrução urinária e pacientes predispostos a convulsões.

2. A galantamina, provavelmente exacerba o relaxamento muscular produzido por drogas do tipo succinilcolina durante a anestesia.
3. Devido a sua farmacologia, a galantamina pode apresentar efeitos vagotônicos sobre a frequência cardíaca. É possível a ocorrência de uma interação farmacodinâmica com fármacos que reduzam significativamente a frequência cardíaca como a digoxina e os beta-bloqueadores.
4. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática moderada, recomenda-se redução e gradação mais lenta da dose diária total. Nesses casos, a dose máxima recomendada é de 8 mg em 2 tomadas ao dia.
5. Se o tratamento for interrompido por vários dias, deve ser reiniciado com a menor dose diária a fim de se minimizar a possibilidade de reações adversas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott LJ, Goa KL. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2000; 60(5):1095-1122.
2. Reminyl® – Galantamina. Monografia do produto. Laboratório Janssen-Cilag.
3. Wilcock GK, Lilienfeld S, Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentric randomised controlled trial. *BMJ* 2000; 321(7274):1445-49.
4. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomised placebo controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54:2269-76.
5. Raskin MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in AD: A 6-month randomised, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54 (12):2261-69.
6. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane Review) in The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
7. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: randomised trial. *Lancet* 2002; 13;359:1283-90.
8. Blesa R, Davidson M, Kurz A, Reichman W, Van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides sustained benefits in patients with 'advanced moderate' Alzheimer's disease for at least 12-months. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15(2):79-87.



HALOPERIDOL

HALDOL (Lab. Janssen-Cilag)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 5 mg;
- caixas com 5 ampolas de 1 mL/5 mg;
- frascos com 20 mL de 2 mg/mL.

HALDOL DECANOATO (Lab. Janssen-Cilag)

- Caixas com 5 ampolas de 1 mL com 70,52 mg/mL (equivalente a 50 mg de haloperidol).

HALO DECANOATO (Lab. Cristália)

- Caixas com 3 ampolas de 1 mL, com 70,52 mg/mL (equivalente a 50 mg de haloperidol).

HALOPER (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg;
- caixas com 25 ampolas de 1 mL 5 mg/mL;
- caixas com 1 ou 10 frascos com 20 mL (20%), 2 mg/mL.

HALOPERIDOL – genérico (Lab. União Química)

- Caixas com 1 ou 10 frascos com 20 mL (20%), 2 mg/mL.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O haloperidol é um antipsicótico de alta potência do grupo das butirofenonas. A sua meia-vida é de mais de 24 horas e o platô de concentração plasmática é atingido em torno de 3 a 5 dias. Os picos de concentração plasmática ocorrem em 1 a 4 horas após a ingestão via oral e meia hora depois da administração IM. A maior parte do haloperidol fica ligada às proteínas plasmáticas (90 a 98%), e sua metabolização é feita por enzimas hepáticas do sistema do citocromo P450 (2D6). Em teste *in vitro*, inibe a atividade do CYP 2D6.

A eficácia do haloperidol está bem-establishada no tratamento agudo dos sintomas da esquizofrenia e na terapia de manutenção desse transtorno.¹ Embora cause, com muita frequência, transtornos do movimento como efeito colateral, devido ao seu potente bloqueio dos receptores D2, o haloperidol segue sendo um dos fármacos de primeira escolha no tratamento da esquizofrenia, pois metanálises e outros ensaios clínicos recentes demonstram que, em doses adequadas (não superiores a 12 mg/dia), o haloperidol é tão efetivo quanto os antipsicóticos atípicos, com exceção da clozapina, nesses quadros; o seu baixo custo

facilita sua utilização na população de baixa renda.^{1,2}

Além do uso na esquizofrenia, há também evidências consistentes sobre a eficácia do haloperidol no transtorno esquizoafetivo e no THB, especialmente nas fases maníacas agudas, também em doses de 10 a 15 mg/dia.^{3,4,5,6}

O uso de antipsicóticos associados a antidepressivos em depressões graves psicóticas é comumente feito na prática psiquiátrica embora haja poucos estudos controlados publicados sobre essa indicação. Um estudo recente demonstrou a superioridade da associação de haloperidol e amitriptilina sobre a nefazodona (isoladamente) no tratamento de quadros depressivos psicóticos uni ou bipolares.⁷

Em transtornos de personalidade, utilizam-se doses baixas; porém, esse uso não está bem estabelecido. Apenas um ensaio clínico controlado evidenciou diminuição de irritabilidade com o uso de haloperidol em pacientes com transtorno de personalidade *borderline*.⁸ O haloperidol é usado também nos sintomas de agitação dos quadros demenciais e de outros transtornos mentais orgânicos de várias etiologias, geralmente em doses não superiores a 3mg/dia.^{9,10} Ainda é utilizado no transtorno de Gilles de La Tourette.^{11,12} Há também estudos clínicos controlados sobre o uso do haloperidol em crianças com autismo e com outros transtornos que cursam com sintomas psicóticos na infância.^{13, 147}

A dose deve ser ajustada de acordo com o paciente. Em crianças e idosos, deve-se iniciar com doses mínimas, devido ao lento metabolismo (0,5 mg / dia), e as doses são geralmente menores do que as utilizadas nos adultos.^{10,13}

Pacientes esquizofrênicos que tiveram um primeiro episódio psicótico devem receber terapia de manutenção por 1 ou 2 anos. Os primeiros 3 a 6 meses após o período psicótico agudo são considerados um período de estabilização. Após esse período, as doses podem ser cautelosamente reduzidas. Pacientes com vários episódios psicóticos devem receber tratamento com antipsicótico por, pelo menos, 5 anos. Para pacientes com graves tentativas de suicídio, ou muito violentos, tratamento de manutenção pode ser necessário por tempo indefinido. Em condições de rotina, medicamento sob forma *depot* geralmente assegura melhor adesão e deveria ser considerado como opção no tratamento de longo prazo.

A dose média do haloperidol na esquizofrenia é de 10 a 15 mg/dia, e a dose de manutenção é de 5 a 10 mg/dia. Não há evidências para maior eficácia com doses maiores. Crescente literatura tem enfatizado o uso de doses menores, o que causa diminuição dos para-efeitos extra-piramidais e cognitivos e melhora a efetividade desse fármaco.^{1,15} Um esquema de neuroleptização rápida é utilizado para pacientes esquizofrênicos agitados. Inicia-se com 5 mg (1 ampola IM), de 30 em 30 minutos até que os sintomas estejam controlados ou até 30 mg (6 ampolas). A administração *depot* é utilizada para pacientes que não aderem ao tratamento. A dose média é de 150 a 200mg/mês. Como sua meia-vida é de 21 dias, uma injeção mensal assegura uma concentração plasmática estável.¹⁶

O haloperidol decanoato pode ser administrado em doses mais altas (400 mg/mês) e mais frequentes (semanal ou quinzenalmente) nos primeiros dois meses. Após esse período, podem ser dadas doses menores (100 a 200 mg/mês). Outra forma de se usar a forma decanoato é iniciar com doses menores (100 a 200 mg) por mês e fazer suplementação oral até que se alcance um nível sérico estável e esbatimento dos sintomas. Após o primeiro mês, a dose necessária de suplementação oral é convertida para a forma injetável. Um estudo recente que comparou várias doses de haldol decanoato, propõe doses de 200 mg por mês como as mais eficazes na manutenção em pacientes esquizofrênicos.¹⁷ O haloperidol decanoato leva de 3 a 6 meses para estabilização de sua concentração plasmática, ou seja, em torno de 4 a 5 meia-vidas.

As formas orais produzem níveis plasmáticos menores do que as parenterais, e as líquidas são absorvidas um pouco mais rapidamente do que os comprimidos.

Dois mg de haloperidol VO equivalem a 100 mg de clorpromazina.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Trata-se de um antagonista da dopamina atuando no sistema límbico, principalmente em receptores do tipo D2. É um antipsicótico de alta potência devido maior afinidade que possui por esses receptores do que os outros antipsicóticos.

Bloqueia receptores dopaminérgicos junto aos gânglios da base, causando sintomas extrapira-

midais (pelo desbalanço dopaminérgico/colinérgico). Bloqueia também receptores dopaminérgicos no trato túbero-infundibular do hipotálamo, podendo provocar elevação dos níveis de prolactina. Atua mais raramente como antagonista dos receptores muscarínico-colinérgicos, provocando sintomas como constipação e boca seca, mas em grau menor do que outros antipsicóticos.

O haloperidol bloqueia ainda os receptores α -1-adrenérgicos e os receptores histamínicos do tipo H1, porém também com menor afinidade.

Por fim, exerce algum nível de bloqueio dos canais de cálcio, o que pode explicar os efeitos cardíacos (raros com haloperidol).



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: acatisia, distonias, parkinsonismo, rigidez muscular, síndrome extrapiramidal, sedação, tremores finos.

Menos comuns: agitação, alopecia, alterações no ECG, anorgasmia, ansiedade, amenorréia, boca seca, câibras, cefaléia, constipação, convulsão, crises oculógiras, déficit de atenção, depressão, diarreia, diminuição da libido, discinesia tardia, ejaculação retardada, fotossensibilidade cutânea, galactorrêa, ginecomastia, hepatotoxicidade, hiperkinesia, hiperglicemia, hipertensão, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão postural, icterícia, impotência, insônia, leucocitose, leucopenia, náuseas, rash cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, retinopatia pigmentar, sedação, síndrome da secreção inadequada do ADH (hormônio antidiurético), síndrome neuroleptica maligna, taquicardia, tonturas, torcicolo, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia;^{1,2,18}
- transtorno esquizoafetivo;^{3,4}
- episódios maníacos agudos, como adjuvante da terapia com estabilizador do humor;^{5,6}
- agitações em quadros demenciais ou outros transtornos mentais orgânicos;^{9,10}
- quadros que cursam com sintomas psicóticos na infância;^{13,14}
- transtorno de Gilles de la Tourette.^{11,12}

Evidências incompletas:

- depressão psicótica (como adjuvante);⁷
- quadros psicóticos induzidos por substâncias psicoativas, como sintomático para os sintomas psicóticos;¹⁹
- transtornos de personalidade, para os sintomas de impulsividade ou agitação.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Alergia ao fármaco;
- DBPOC (diminui as secreções pulmonares);
- síndrome de Sjögren (xerofthalmia, xerostomia e artrite);
- transtornos convulsivos (diminui o limiar convulsivante);
- câncer de mama (aumenta os níveis de prolactina);
- bexiga neurogênica (retenção urinária);
- hipertrofia de próstata (retenção urinária);
- uso de lentes de contato (diminui o lacrimejamento);
- gravidez e amamentação;
- doença de Parkinson.



INTOXICAÇÃO

Excitação do SNC com agitação, *delirium* e sintomas extrapiramidais graves, como tremores, rigidez muscular e catatonía. Raramente ocorrem arritmias cardíacas e bloqueio AV, que são mais comuns com outros neurolepticos. Pode ocorrer diminuição dos níveis de consciência, o que é pouco frequente com o haloperidol.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O haloperidol é um dos medicamentos mais seguros para o uso durante a gravidez. Doses elevadas podem causar sintomas extrapiramidais no recém-nascido. Não há evidências de que o haloperidol utilizado durante a gravidez cause alterações neuro-comportamentais.²⁰

Lactação

Sabe-se que o haloperidol é secretado no leite materno. Há relatos de casos sobre esse assunto com resultados controversos; além disso, as infor-

mações são muito limitadas. Por isso, levando-se em conta os riscos de uma mãe ativamente psicótica, recomenda-se não amamentar enquanto estiver usando o fármaco.

Crianças

Os antipsicóticos são indicados para transtornos psicóticos na infância, porém são empregados nos mais variados tipos de quadros psiquiátricos (p. ex.: agitação/agressividade, retardo mental, automutilação, síndrome de Tourette). As doses recomendadas em crianças são de 0,1 a 0,5 mg/kg/dia (máximo 1 mg/kg/dia de haloperidol).

O uso de haloperidol em crianças provoca os mesmos efeitos adversos que ocorrem nos adultos, embora o risco para discinesia tardia seja menor. Na retirada abrupta do haloperidol, pode ocorrer um quadro de discinesia. Essa é geralmente uma condição benigna que tende a cessar em alguns meses. Podem ocorrer ainda alterações de conduta e agressividade, diferentes dos sintomas inicialmente tratados com o medicamento, que deve ser evitado em crianças com alteração na consciência, epilepsia, depressão de medula óssea e lesões subcorticais (risco de síndrome neuroléptica maligna).

Idosos

Possuem o metabolismo hepático mais lento e são mais sensíveis ao antagonismo da dopamina e aos efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais. Deve-se começar com doses mínimas e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-las, além de usar doses menores. O haloperidol é um dos antipsicóticos de escolha nessa faixa etária por causar menos hipotensão postural.



LABORATÓRIO

Parece haver uma janela terapêutica para o haloperidol. Níveis plasmáticos maiores não acrescentariam maiores benefícios.



PRECAUÇÕES

1. Orientar o paciente e os familiares quanto às reações alérgicas e aos efeitos colaterais.
2. O uso de álcool e de outros depressores do SNC é desaconselhado pelo aumento da sedação.
3. Em mulheres em idade fértil, avaliar a possibilidade de gravidez antes de prescrever esse

medicamento, embora seja considerado um dos mais seguros entre os antipsicóticos.

4. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem receber o medicamento à noite para que os efeitos sedativos não interfiram nas atividades diárias.
5. O uso deve ser cauteloso em idosos pelo risco de hipotensão postural e parkinsonismo intenso. Nestes pacientes, usar doses menores que as usuais.
6. Esclarecer sobre a ocorrência de efeitos extrapiramidais e seu manejo.
7. O haloperidol líquido não deve ser misturado com café, chá, soro fisiológico ou citrato de lítio.
8. Lembrar de variar os locais de aplicação e de não utilizar mais de 3 mL em um mesmo local quando os pacientes estiverem usando a forma *depot* IM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321(7273):1371-6.
2. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, Liu-Mares W, Collins J, Warren S, Leslie D, Allan E, Campbell EC, Caroff S, Corwin J, Davis L, Douyon R, Dunn L, Evans D, Frecka E, Grabowski J, Graeber D, Herz L, Kwon K, Lawson W, Mena F, Sheikh J, Smelson D, Smith-Gamble V; Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on the Cost-Effectiveness of Olanzapine. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(20):2693-702.
3. Janicak PG, Keck PE Jr, Davis JM, Kascow JW, Tugrul K, Dowd SM, Strong J, Sharma RP, Strakowski SM. A double-blind, randomized, prospective evaluation of the efficacy and safety of risperidone versus haloperidol in the treatment of schizoaffective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):360-8.
4. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346(1):16-22.
5. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(12):1218-26.
6. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; 159(7):1146-54.
7. Grunze H, Marcuse A, Scharer LO, Born C, Walden J. Nefazodone in psychotic unipolar and bipolar depression:

a retrospective chart analysis and open prospective study on its efficacy and safety versus combined treatment with amitriptyline and haloperidol. *Neuropsychobiology* 2002; 46 Suppl 1:31-5.

8. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 1993 ; 150(12):1843-8.

9. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, Cooper TB, Pelton GH, Mayeux R. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11):1512-20.

10. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gerard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148(4):361-6.

11. Silver AA, Shytle RD, Philipp MK, Wilkinson BJ, McConville B, Sanberg PR. Transdermal nicotine and haloperidol in Tourette's disorder: a double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(9):707-14.

12. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154(8):1057-62.

13. Remington G, Sloman L, Konstantareas M, Parker K, Gow R. Clomipramine versus haloperidol in the treatment of autistic disorder: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(4):440-4.

14. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA.

Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(8):887-94.

15. 4. Volavka J, Cooper TB, Czobor P, Lindenmayer JP, Citrome LL, Mohr P, Bark N. High-dose treatment with haloperidol: the effect of dose reduction. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(2):252-6.

16. Levron JC, Ropert R. Clinical pharmacokinetics of haloperidol decanoate. Comparison with other prolonged-action neuroleptics. *Encephale* 1987; 13 (2): 83-87.

17. Kane JM, Davis JM, Schooler N, Marder S, Casey D, Brauzer B, Mintz J, Conley R. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159(4):554-60.

18. Joy CB, Adams CE, Lawrie SM. Haloperidol versus placebo for schizophrenia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Oxford Update Software

19. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14(3):177-80.

20. American Academy of Pediatric Committee Drugs. Use of psychoactive medications during pregnancy and possible effect on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000; 105(4):880-87.



HIPÉRICO (ERVA DE SÃO JOÃO)

FIOTAN (Lab. Byk Química)

- Caixas com 20 e 60 comprimidos revestidos de 300 mg.

HIPEREX (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 50 comprimidos de 300 mg.

HIPERIL (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 30 cápsulas de 300 mg.

JARSIN 300 (Lab. Biosintética)

- Caixas com 30 e 60 dragéas de 300 mg.

TRIATIV (Lab. Ativos)

- Caixas com 30 comprimidos de 30 e 450 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O hipérico (*Hypericum perforatum*), popularmente conhecido como Erva de São João é uma planta com suposta ação antidepressiva. Para obter o medicamento, utilizam-se as partes aéreas da planta, principalmente as flores, por isso, diz-se tratar de um medicamento fitoterápico. É bem-absorvido por via oral, com pico de absorção em torno de 2 a 3 horas após a ingestão. É absorvido no intestino delgado e depende da dose administrada. O metabolismo é hepático, e a eliminação, biliar.

O hipérico está relacionado com a ativação das isoformas 3A4, 1A2, 2D6 e 2C9 do citocromo P450, podendo duplicar suas atividades metabólicas e, conseqüentemente, reduzir os níveis séricos de fármacos que utilizem essas enzimas para sua degradação, como os antiretrovirais, o irinotecan – utilizado no tratamento do câncer de reto. O hipérico reduz acentuadamente seus níveis séricos e provavelmente de outros medicamentos utilizados no tratamento do câncer.¹ A meia-vida, de eliminação é de 28 horas. A dose recomendada para alcançar níveis plasmáticos desejados é de 300 mg 3 vezes ao dia antes das refeições.

Os estudos de eficácia e tolerabilidade do hipérico verificaram que ele possui um perfil de efeitos colaterais igual ou até melhor em comparação a outros antidepressivos, demonstrando ser de fácil manejo e de acompanhamento clínico seguro quanto à tolerabilidade. Até o presente momento, porém, as evidências para a eficácia são incompletas, pois os resultados dos estudos são controver-

sos: alguns estudos, incluindo metanálise, demonstram eficácia superior ao placebo⁵⁻⁷ ou até semelhante a de outros antidepressivos clássicos, especialmente no caso de depressões leves a moderadas.^{7,9} Esses estudos apresentam critérios metodológicos discutíveis, como tamanho pequeno da amostra, tempo curto de estudo, e ainda o uso de subdoses de outros antidepressivos para comparação da eficácia.⁹ Entretanto, um estudo multicêntrico, com um número maior de pacientes, concluiu pela ineficácia do hipérico no tratamento da depressão maior.⁸ Por esses motivos, recomenda-se cautela no seu uso, especialmente em depressões graves, até que sua eficácia seja estabelecida de forma consistente, pois a depressão é reconhecidamente uma doença de alta incidência e de alto grau de incapacitação.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A hipericina e a hiperforina são as substâncias relacionadas com o efeito antidepressivo do hipérico. O seu mecanismo de ação ainda não está bem-estabelecido: *in vitro* foi demonstrado que inibe a recaptação da serotonina e da noradrenalina, além de provocar a *down-regulation* dos receptores serotoninérgicos.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cansaço, cefaléia, nervosismo, sedação, sintomas gastrointestinais, tontura.

Menos comuns: apatia, insônia, fotofobia, prurido, reações alérgicas cutâneas, tremores.



INDICAÇÕES

Evidências incompletas de eficácia:

- depressão leve a moderada.¹⁻¹⁰

Obs: O hipérico está contra-indicado no tratamento da depressão maior grave.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos componentes da fórmula;
- fotossensibilidade cutânea conhecida;
- pacientes em uso de medicamentos anticoncepcionais e anti-retrovirais.



INTOXICAÇÃO

Deve-se ter cuidado com a exposição solar, especialmente quando a dose utilizada exceder a recomendada (vide modo de usar), pois, nessa condição, pode haver aumento da fotossensibilidade cutânea, recomendando-se proteção da pele a raios solares e a outras radiações por 2 semanas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

O uso desse medicamento é contra-indicado em menores de 12 anos por falta de estudos disponíveis nessa faixa etária.

Gravidez e lactação

O uso deste medicamento é contra-indicado na gravidez e na lactação por falta de estudos disponíveis nesta população.

Idosos

Não há restrições ou recomendações especiais desse medicamento em idosos.



LABORATÓRIO

Não há dados quanto à interferência desse medicamento em exames laboratoriais.



PRECAUÇÕES

1. No uso do hipérico, deve-se evitar exposição intensa ao sol, sem proteção, por longos períodos, pois pode provocar fotossensibilidade, especialmente em doses elevadas e em pacientes com história passada de hipersensibilidade à exposição solar.

2. Pacientes em uso de medicamentos antian-
cerígenos ou que estejam utilizando anti-re-
trovirais devem evitar utilizar o hipérico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bilia NA, Gallori S, Vincieri FF. St. John's wort and depression – Efficacy, safety and tolerability: an update. *Life Sciences* 2002; 70:3077- 3096.
2. American College of Physicians / American Society of Internal Medicine. Clinical guideline: Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *Ann Intern Med* 2000;132:738-742.
3. Davidson JRT et al. Effect of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) in major depressive disorder – a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1807-1814.
4. Kim HI, Streltzer J, Goebert D. St. John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. *J Nerv Ment Dis* 1999;187(9):532-538.
5. Lecrubier Y, Clerc G, Didi R et al. Efficacy of St. John's wort extract Ws 5570 in major depression: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2002;159(8): 1361-1366.
6. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD et al. St. John's wort for depression – an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 1996;313:253-258.
7. Philipp M, Kohnen R, Hiller Ko. *Hypericum* extracts versus imipramine or placebo in patients with moderate depression: randomised multicenter study of treatment for eight weeks. *BMJ* 1999;319:1534-1539.
8. Shelton RC, Keller MB, Gelenberg A et al. Effectiveness of St. John's wort in major depression: a randomised controlled trial. *JAMA* 2002;287:1807-1814.
9. Woelk H et al. Comparison of St. John's wort and imipramine for treating depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2000;321:536-539.
10. Wong AHC, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1033-1044.



IMIPRAMINA

DEPRAMINA (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 5 ampolas de 2 mL/25 mg.

PRAMINAM (Lab. Cazi)

- Caixas com 20 comprimidos revestidos de 25 mg de cloridrato de imipramina

TOFRANIL (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 drágeas de 10 ou 25 mg de cloridrato de imipramina.

TOFRANIL PAMOATO (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 cápsulas de 75 ou 150 mg de pamoato de imipramina.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A imipramina é uma amina terciária do grupo dos tricíclicos. É bem-absorvida oralmente, com taxa alta de ligação a proteínas plasmáticas (90,1%). É metabolizada em nível hepático, em que dá origem a, pelo menos, um metabólito ativo: a dimetilimipramina. A meia-vida é de 12 horas ($\pm$ 5 horas), e a excreção ocorre basicamente por via renal.¹

As doses terapêuticas para depressão variam de 75 a 300 mg/dia. Inicia-se com 25 mg/dia, aumentando-se 25 mg a cada 2 ou 3 dias, ou mais rapidamente, se houver boa tolerância, até atingir entre 100 e 200 mg/dia em função de efeitos colaterais, peso, idade, etc. A meia-vida longa permite o uso de dose única diária. Tem sido usada a estratégia de completar a dose terapêutica em 72 horas em pacientes com depressão melancólica, aparentemente sem maiores efeitos colaterais. Pode ser administrada em dose única. Se os efeitos colaterais forem muito intensos, pode-se fracionar a dose, o que pode atenuar sua ocorrência.

Deve-se aguardar até 6 semanas para observar algum efeito terapêutico. Caso o paciente responda, manter a dose estabelecida. Se a resposta for parcial, fazer uma dosagem sérica e, se os níveis estiverem abaixo de 200 µg/mL, aumentar a dose até 250 a 300 mg/dia. Se não houver nenhuma resposta, trocar por um antidepressivo de perfil farmacológico distinto (ISRS ou IMAO) ou associar lítio ou T3, pois o objetivo do tratamento deve ser sempre a remissão completa dos sintomas.

Na fase de manutenção do tratamento, recomenda-se manter as mesmas doses utilizadas durante a fase aguda. A redução pode predispor a recaídas. Evidenciou-se que, após o tratamento, os pacientes que seguem com sintomas residuais têm maior propensão de apresentar recaídas.

A retirada do medicamento em pacientes com resposta positiva deve ser lenta, entre 3 meses a 1 ano ou mais após o desaparecimento completo dos sintomas, ou após 3 a 5 anos depois de episódios recorrentes de depressão. Embora rara, pode ocorrer uma síndrome de retirada caso seja feita de forma abrupta, com cefaléia, coriza, desconforto gastrointestinal (náuseas e vômitos), tonturas, dores musculares, mal-estar geral, que pode durar vários dias.

No tratamento do transtorno do pânico, deve-se iniciar com doses de 10 mg/dia, como forma de evitar a piora inicial do quadro, e aumentar muito lentamente até 75 a 150 mg/dia. Retirar lentamente 8 a 12 meses após o desaparecimento dos sintomas (bloqueio completo das crises).

No tratamento da distímia, a determinação da dose é realizada praticamente da mesma forma que para pacientes com transtornos depressivos. Devido à cronicidade, à persistência e à recuperação lenta, a duração do tratamento deve ser longa, sendo que 2 anos parece ser o período mais adequado.

No tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), deve-se usar as mesmas doses utilizadas nos transtornos depressivos. O TAG é um transtorno crônico e requer longo tratamento. Devemos sempre prescrever a menor dose suficiente para manter o paciente assintomático.

Na enurese noturna em crianças, a imipramina mostra-se eficaz, sendo usada em doses de 25 a 75mg/dia algumas horas antes de deitar. Entretanto, parece haver uma alta taxa de recaídas após a sua suspensão.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo pelo qual os antidepressivos são efetivos no tratamento da depressão não é conhecido. Acredita-se, entretanto, que esteja relacionado com a capacidade desses fármacos de alterar a neurotransmissão no SNC (essa alteração parece ser secundária a um efeito em nível de receptores).¹

A primeira teoria formulada originou-se da observação de que a reserpina era capaz de provocar sintomas similares aos da depressão maior. Esse fármaco provoca depleção neuronal de alguns neurotransmissores, entre os quais a noradrenalina (NE), a serotonina (5HT) e a dopamina (DA). Por outro lado, os antidepressivos aumentam a disponibilidade na fenda sináptica desses neurotransmissores por diferentes mecanismos: os cíclicos pela inibição da recaptação de um ou mais neurotransmissores (a recaptação é o mecanismo principal pelo qual eles são retirados da fenda sináptica), e os IMAOs pelo bloqueio do catabolismo neuronal. As primeiras teorias propuseram que os antidepressivos seriam eficazes na depressão por aumentarem a neurotransmissão relacionada com um ou mais dos neurotransmissores

recém-citados. Entretanto, vários fatos não foram levados em conta na formulação dessa hipótese. Primeiramente não há evidências de que as depressões sejam caracterizadas por uma diminuição na neurotransmissão de NE, 5HT ou DA, com alguns pacientes apresentando até mesmo um aumento na atividade de NE ou DA. Além disso, os antidepressivos cíclicos são muito diferentes na potência em exercer o bloqueio na recaptação de NE ou 5HT, e essa diferença na potência não tem correlação com a eficácia clínica, pois esses índices geralmente são produzidos *in vitro*. Muitas drogas que aumentam a atividade NE, 5HT ou DA (como as anfetaminas e a cocaína) não são eficazes no tratamento de depressão embora provoquem euforia. O aumento da neurotransmissão provocado pela inibição da recaptação ou do catabolismo ocorre desde o primeiro dia de tratamento, e a melhora clínica manifesta-se semanas após. Além disso, os antidepressivos diminuem o número e a sensibilidade de certos receptores (α -1, α -2 e 5HT₂). Entretanto, o argumento de que esse fato seria responsável pelo efeito terapêutico é apenas a relação temporal.¹

A imipramina inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina. Tem também afinidade por receptores colinérgicos (ACh), adrenérgicos (α -1) histamínicos (H₁) e 5HT₂. Provoca ainda uma redução na sensibilidade dos receptores α -adrenérgicos. Por esses motivos, possui ação anticolinérgica intensa (boca seca, constipação intestinal, retenção urinária, visão borrada, alterações de memória), bloqueadora α -adrenérgica (hipotensão, tonturas, taquicardia reflexa) e anti-histamínica (sedação, ganho de peso, hipotensão) moderadas.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação intestinal, hipotensão, tonturas, visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorréia, aumento do apetite, calorões, cefaléia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo, de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, dor testicular, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia,

náuseas, pesadelos, pigmentação da pele, prurido, queda de cabelo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, síndrome noradrenérgica precoce, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigens, virada maníaca, vômitos, xeroftalmia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;¹⁻³
- distímia;^{4,5}
- transtorno do pânico;^{6,7}
- enurese noturna;^{8,9}
- transtorno de ansiedade generalizada.^{10,11}

Evidências incompletas:

- episódio depressivo do transtorno bipolar do humor. Nesse caso, é indicado um pré-tratamento com um estabilizador do humor (lítio, carbamazepina, ácido valpróico). Como os tricíclicos aumentam a possibilidade de viradas maníacas em bipolares e o desencadeamento de ciclagem rápida, são os fármacos de menor preferência em episódios depressivos do transtorno bipolar;¹²
- dor neuropática;¹³
- déficit de atenção com hiperatividade em crianças;¹⁴
- recusa escolar.¹⁵



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio recente (3 a 4 semanas);
- bloqueio de ramo;
- hipersensibilidade ao fármaco;
- prostatismo ou retenção urinária;
- íleo paralítico;
- glaucoma de ângulo estreito.

Relativas

- Uso associado a IMAOs (dar preferência à amitriptilina);
- outras alterações na condução cardíaca;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- convulsões.



INTOXICAÇÃO

Em geral, doses maiores que 1,2 g são tóxicas, sendo, geralmente, fatais acima de 2,5 g.

Intoxicação aguda

Breve fase de excitação, alucinações, hipersensibilidade a sons e inquietude, sonolência, confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para o coma não-reativo, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia, hipotermia, hipotensão e arritmias (taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueios e extra-sístoles).

A toxicidade sobre o sistema cardiocirculatório deriva de efeitos do tipo quinidina.

Manejo

- Internação em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência, do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- Interromper o uso do antidepressivo.
- Evitar uso de antipsicóticos concomitantemente (exceto para reações maníacas ou agitação grave). Podem aumentar o estado de confusão em vez de atenuá-lo.

Medidas a adotar:

- indução do vômito ou lavagem gástrica e carvão ativado;
- monitorar funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las e completando o exame físico;
- fazer exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de tricíclicos; cuidar os níveis de eletrólitos e fazer as correções necessárias;
- neostigmina (Prostigmine®): contra-indicada se houver coma; seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves. Usar 1 a 2 mg, EV, lento, a cada 30 a 60 minutos; ou 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos;
- se houver hipotensão, reposição vigorosa de líquidos, permanecer em decúbito, elevando as pernas;
- se houver convulsões, usar diazepam EV;
- arritmias ventriculares: lidocaína, propranolol, ou fenitoína.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Alguns estudos retrospectivos e relatos de casos associaram o uso de tricíclicos no primeiro trimestre de gestação com o surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos retrospectivos em grandes populações e uma metanálise recente concluíram que não há associação significativa entre o uso de tricíclicos e a ocorrência de malformações no recém-nascido. Nenhum estudo demonstrou associação significativa entre o uso de imipramina e malformações.¹⁶

Foram, entretanto, observados efeitos teratogênicos em animais de laboratório, razão pela qual recomenda-se evitar seu uso no primeiro trimestre. Caso haja necessidade formal do uso de um antidepressivo durante a gravidez, e tendo-se avaliado a relação do risco/benefício, a imipramina poderá ser a escolhida, pois é o antidepressivo mais estudado e usado ao longo do tempo.¹⁶

Existem relatos de síndrome de retirada, com irritabilidade, convulsões, hipotonia, taquipnéia, taquicardia, hiperidrose, dificuldade respiratória, constipação intestinal e retenção urinária em recém-nascidos de mães expostas a antidepressivos tricíclicos, sendo a imipramina um dos fármacos mais envolvidos segundo relatos da literatura. Por esse motivo, é interessante interromper o uso da imipramina 2 a 3 semanas antes do parto (Categoria D do FDA).

Lactação

Relatos e estudos apontam que a presença de antidepressivos tricíclicos e/ou seus metabólitos ativos é baixa no leite materno.¹⁷ É um dos antidepressivos tricíclicos mais seguros durante a amamentação.

Crianças

Os tricíclicos têm sido utilizados na infância para depressão maior, controle da enurese noturna e no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Contudo, existem ainda algumas precauções que devem ser tomadas nessa faixa etária.

Não foi comprovado que o uso de tricíclicos comprometa o desenvolvimento psicomotor. As crianças, entretanto, são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotoxícos e convulsivantes de altas doses de imipramina. Doses usuais podem ser letais (há relatos de morte súbita). Deve-se evitar espe-

cialmente o uso da forma pamoato nessa faixa etária por exacerbar os efeitos cardiotoxícos.

O relato de casos de mortes súbitas em crianças que fazem uso de tricíclicos (principalmente desipramina) faz com que se deva tomar o máximo de cuidado ao se prescrever o medicamento, principalmente em relação a seus efeitos cardíacos.

Por essas razões, é recomendável realizar uma monitorização cuidadosa em crianças (até 16 anos), principalmente se houver história familiar de cardiopatias e/ou morte súbita.

- Fazer uma avaliação cardiológica prévia com ECG basal.
- Realizar novo ECG a cada aumento da dose e novo ECG quando for atingida a dose máxima.
- Utilizar como limites os seguintes critérios:
 - intervalo PR menor ou igual a 0,21 segundos;
 - intervalo QRS menor ou igual a 0,12 segundos ou 30% maior que o intervalo QRS do ECG basal;
 - intervalo QTC menor ou igual a 0,450 segundos.

Se esses limites forem ultrapassados, solicitar a consultoria de um cardiologista pediátrico.

Recomendam-se também medidas rotineiras da pressão arterial, levando-se em conta os seguintes critérios:

- aumento máximo de 20 batimentos por minuto;
- pressão sistólica: 130 mmHg;
- pressão diastólica: 85 mmHg.

O ajuste das doses pode ser mais difícil nos adolescentes e nas crianças do que em adultos devido a uma depuração mais rápida.

As doses iniciais são de 10 ou 25 mg (em torno de 1 mg/kg) segundo o peso da criança, aumentando-se a dose em 20 ou 30% a cada 4 e 5 dias. Quando forem atingidas doses diárias de 3 mg/kg, devem ser determinadas as concentrações séricas em estado de equilíbrio (uma semana), realizando um novo ECG. Se o paciente tolera bem o medicamento e seus efeitos colaterais, e se não houver indícios de alterações no ECG, pode haver novo aumento de 20 a 30% da dose a cada 2 semanas, lembrando que, em cada aumento, deve ser realizada a rotina recém-descrita.

As dosagens séricas são importantes, já que parece haver correlação entre níveis acima de 250 µg/mL e ocorrência das complicações cardíacas, como prolongamento do tempo de condução e aumento na pressão diastólica (diferente do que ocorre

no adulto quando pode ocorrer hipotensão postural).

Idosos

Os maiores riscos são de produzir hipotensão postural, retenção urinária, devido à hipertrofia de próstata, e *delirium*, por ação anticolinérgica, pois os idosos são muito sensíveis aos efeitos colaterais. Pode ocorrer ainda aumento da impulsividade e prejuízos de memória. Por esses motivos, a imipramina não é usualmente o fármaco de primeira escolha no tratamento de idosos.

Os maiores riscos para reações adversas ocorrem principalmente com pacientes debilitados e com problemas físicos. Recomendações para o uso de imipramina em idosos:

- fazer uma cuidadosa avaliação de possíveis problemas cardíacos;
- observar se não surgem problemas como hipotensão postural, taquicardia ou arritmias. Verificar a frequência cardíaca, realizar ECG e, eventualmente, fazer dosagens laboratoriais. Dividir a dose em várias tomadas diárias caso haja necessidade de altas doses;
- ficar atento a interações com outros fármacos;
- se houver necessidade de usar um tricíclico, preferir a nortriptilina ou um antidepressivo do tipo ISRS;
- recomendar que o paciente tome cuidado ao levantar-se da cama, permanecendo alguns segundos sentado, caminhando devagar no início, e sentando-se ou deitando-se caso sintatonturas. Há sempre o risco de quedas e fraturas por hipotensão postural.



LABORATÓRIO

A concentração plasmática considerada terapêutica está entre 200 a 250 µg/mL. No tratamento do pânico com agorafobia, entretanto, a concentração plasmática terapêutica pode ficar entre 110 a 140 µg/mL, e, no transtorno de pânico, não deve exceder 140 µg/mL.⁷

As dosagens devem ser feitas pela manhã, 10 a 14 horas após a última dose. O paciente deve estar em dose estável pelo menos há 5 dias. Níveis acima de 500 µg/mL podem representar risco de cardiotoxicidade ou revelar, ainda, um paciente com metabolização lenta.

O monitoramento da concentração plasmática dos tricíclicos deve ser feito:

- sempre que a resposta terapêutica não for adequada;
- quando há suspeita de que o paciente não esteja tomando o medicamento;
- em crianças e idosos;
- em pacientes com doenças físicas;
- quando ocorrem reações adversas graves, persistentes ou efeitos colaterais indesejáveis (possibilidade de um metabolizador lento);
- em casos de superdose.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para o fato de que a imipramina pode causar hipotensão, que é mais séria ao levantar pela manhã. Orientá-lo que levante devagar e em etapas: primeiramente sentando-se na cama durante 1 a 2 minutos; se estiver se sentindo bem, pôr-se de pé, permanecendo parado alguns segundos, e se de fato se sentir bem e não sentir nenhuma tontura, iniciar a movimentar-se lentamente, evitando movimentos bruscos particularmente os de se levantar ou se baixar.
2. Da mesma forma, lembrar que a imipramina pode reduzir os reflexos e a atenção. Tomar cuidado com atividades que exijam reflexos rápidos (operar máquinas, dirigir carro).
3. Em geral, os efeitos colaterais mais comuns (boca seca, visão borrada, constipação intestinal e hipotensão) desaparecem ou diminuem de intensidade depois de 2 a 4 semanas do início do uso. Ensinar ao paciente como lidar com esses efeitos. Em função dos efeitos sedativos, recomenda-se que a imipramina seja ingerida à noite.
4. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.
5. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
6. Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de fármaco possível e deixar sob os cuidados de familiares.
7. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o medicamento e iniciar um estabilizador do humor (e antipsicótico, caso necessário).
8. A imipramina pode provocar agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos.

- Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose do antipsicótico.
9. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, prefere-se sua retirada prévia, o que poderia reduzir eventuais riscos e permitiria que fossem melhor observados os efeitos dos dois tipos de tratamento.
 10. Não há necessidade de suspender a imipramina antes de anestesia.
 11. Alertar o paciente de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frazer A. Antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(6):9-25.
2. Buijn JA, Moleman P, Mulder PG, van der Broek WW. Treatment of mood-congruent psychotic depression with imipramine. *J Affect Disord* 2001; 66:165-74.
3. Van Amerongen AP, Ferrey G, Tournoux A. A randomized, double-blind comparison of milnacipran and imipramine in the treatment of depression. *J Affect Disord* 2002; 72(1):21-31.
4. Thase ME, Fava M, Halbreich U, et al. A placebo-controlled trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(9):777-84.
5. De Lima MS, Hotopf M. Benefits and risks of pharmacotherapy for dysthymia: a systematic appraisal of the evidence. *Drug Saf* 2003; 26(1):55-64.
6. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(19):2529-36.
7. Mavissakalian MR, Perel JM. Imipramine treatment of panic disorder with agoraphobia: dose ranging and plasma level-response relationships. *Am J Psychiatry* 1995; 152:673-82.
8. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3:CD002117.
9. Fritz G, Rockney R; Work Group on Quality Issues. Summary of the practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with enuresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43(1):123-5.
10. Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone and diazepam. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(11):884-95.
11. Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2):CD003592.
12. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(6):906-12.
13. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83(3):389-400.
14. Guardiola A, Terra AR, Pereira KB, Rotta NT. Use of drugs in attention deficit hyperactivity disorder. *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55(3B):594-7.
15. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR, et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39(3):276-83.
16. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153. 592-606.
17. Wisner KL, Peral JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9): 1132-7.



LAMOTRIGINA

LAMICTAL (Lab. Glaxo SmithKline)

- Caixas com 30 comprimidos de 25, 50, 100 mg.

LAMITOR (Lab. Torrent)

- Caixas com 30 comprimidos de 25, 50 e 100 mg.

NEURIUM (Lab. Solvay Pharma)

- Caixas com 30 comprimidos de 50 e 100 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A lamotrigina é classificada quimicamente como feniltiazina. É bem-absorvida quando ingerida oralmente, apresentando uma biodisponibilidade de aproximadamente 100%. A absorção não é alterada pela ingestão de alimentos e não apresenta metabolismo de primeira passagem. O volume de distribuição está entre 1,25 e 1,47L/kg, e a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 55%. Apresenta uma meia-vida entre 24 e 35 horas, mas esta pode ser alterada por indução enzimática e drogas inibitórias. A lamotrigina é excretada por via renal.¹

A lamotrigina tem se apresentado nos últimos anos, a partir de estudos placebo-controlados, como um fármaco com resposta bastante favorável no tratamento da depressão bipolar, seja associada a um estabilizador de humor ou mesmo em monoterapia. Os estudos vêm sugerindo, por exemplo, que a sua associação ao lítio favoreceria uma ação terapêutica profilática tanto para episódios

dios maníacos (pela ação do lítio) quanto para depressivos. Em relação a sua ação na ciclagem rápida, seus resultados, ainda que a partir de um estudo controlado, são questionáveis devido a problemas metodológicos no referido trabalho. São aguardados, portanto, mais estudos para avaliar a sua eficácia em cicladores rápidos. O principal problema em seu uso é o risco de reações alérgicas dermatológicas sérias como a síndrome de Stevens-Johnson (ainda que seja um evento raro com esse fármaco, é potencialmente letal).

A fim de minimizar o risco de *rash* cutâneo, a dose de lamotrigina deve ser aumentada gradualmente. O tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia por 2 semanas e, então, ser aumentado para 50 mg/dia pelas próximas 2 semanas. Somente, então, na quinta semana é atingida a dose de 100 mg/dia. A partir daí, a dose pode ser aumentada para um máximo de 100 mg por semana até ser atingida a dose média usual de 200 a 500 mg/dia. A lamotrigina pode ser administrada em dose única.

Em casos bastante comuns no tratamento de THB de admistração concomitante da lamotrigina com ácido valpróico/divalproato, inicia-se com 25 mg a cada 2 dias por 2 semanas; após, se aumenta para 25 mg/dia por 2 semanas; na quinta semana, então, 50 mg são dados a cada 2 dias e, somente após, na sexta semana, passa-se para 50 mg/dia. A partir daí, a dose pode ser aumentada para um máximo de 50 mg por semana até ser atingida a dose média usual de 100 a 250 mg/dia. Sua suspensão também deve ser gradativa (a menos que haja uma grave reação alérgica).



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A lamotrigina possui ação sobre os canais de sódio sensíveis à diferença de potencial para estabilizar as membranas neuronais. Dessa forma, fica cada vez mais evidente a sua ação antiglutamatérgica e, conseqüentemente, neuroprotetora.²



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ataxia, cefaléia, diplopia, distúrbio gastrointestinal, *rash* cutâneo (maculopapular), sonolência, tontura.

Menos comuns: angioedema, cansaço, falta de firmeza de movimentos, irritabilidade, síndrome de Stevens-Johnson (0,1%),³ visão turva.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- crises convulsivas parciais;
- crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas;
- no tratamento agudo e na profilaxia da depressão bipolar.⁴⁻⁷

Evidências incompletas de eficácia:

- no tratamento de pacientes bipolares cicladores rápidos.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicada para indivíduos com conhecida hipersensibilidade à lamotrigina. Não se deve recomendar seu uso em indivíduos com comprometimento hepático significativo.



INTOXICAÇÃO

Pacientes com concentrações séricas muito altas de lamotrigina (maior ou igual a 15 µg/mL) relataram sedação, ataxia, diplopia, náusea e vômitos.

No caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento de suporte apropriado. Se indicada, a lavagem gástrica deve ser realizada.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Cabe ressaltar que o *clearance* renal da lamotrigina aumenta 50% durante a gestação e retorna aos níveis basais após o parto; portanto, se usada durante a gravidez, suas doses devem ser ajustadas (elevação da dose no período da gestação). Como a lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato-reductase, há um risco teórico de deformações fetais em seres humanos quando a mãe for tratada com um inibidor de folato durante a gravidez.

Em um estudo que acompanhou 168 bebês expostos à lamotrigina em monoterapia e 166 em associação com outros fármacos, 1,8% do primeiro grupo apresentou malformações, e este risco se acentuou quando da associação com valproato (para 10%).¹⁰

Em cinco casos de exposição à lamotrigina em lactentes, não foram observados efeitos adversos; entretanto, deve-se ter em mente que o nível sérico no bebê é de 25 a 30% o do materno, e o risco para desenvolvimento de *rash* cutâneo grave e letal, como a síndrome de Stevens-Johnson, sugere muita cautela.

Crianças

Crianças pequenas (até 5 anos) eliminam a lamotrigina mais rapidamente que as maiores (5 a 10 anos). A criança pode ser mais propensa à indução enzimática que os adultos.

Idosos

As informações são limitadas. Até o momento, não existem sugestões de que a resposta nesse grupo seja diferente da observada em pacientes mais jovens.

Recomenda-se monitorização hepática.



PRECAUÇÕES

1. Existem relatos de que, se a dose recomendada para o início da terapia for excedida, pode haver aumento da incidência de *rash*, obrigando a suspensão da terapia.
2. Como em outras drogas antiepilépticas, a suspensão abrupta da lamotrigina pode provocar crises de rebote; isso pode ser evitado com suspensão gradual em um período de 2 semanas.
3. Existe a possibilidade de interferência com o metabolismo do folato em tratamentos prolongados, pois a lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato-redutase.
4. A administração de lamotrigina, especialmente em combinação com o ácido valproílico, pode causar o desenvolvimento de necrólise epidérmica tóxica.
5. Recomenda-se monitorização hepática. Existe relato de insuficiência hepática aguda (icterícia, aumento das enzimas hepáticas e coagulopatia) em criança tratada com lamotrigina.⁹
6. Existe a possibilidade de ocorrer a síndrome de Stevens-Johnson em um para cada 1.000 pacientes por ano. Os pacientes devem avisar o médico imediatamente, diante de qualquer erupção ou mácula papular, especialmente no início do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garnett W. Lamotrigine: pharmacokinetics. J Child Neurol 1997; 12 (1): 10-15.

2. Ketter TA, Manji HK, Post RM. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. Clin Psychopharmacol 2003; 23(5):484-95.

3. Bowden C, Asnis G, Ginsberg L et al. Safety and tolerability of lamotrigine for bipolar disorder. Drug Saf. 2004; 27(3):173-84.

4. Calabrese J, Bowden C, Sachs G et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. J Clin Psychiatry 1999; 60(2):79-88.

5. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. Clin Psychiatry 2003; 64(9):1013-24.

6. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(4):392-400.

7. McElroy SL, Zarate CA, Cookson J et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. J Clin Psychiatry 2004 ; 65(2):204-10.

8. Calabrese J, Suppes T, Bowden C et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Clin Psychiatry 2000; 61(11):841-50.

9. Arnon, R, De Vivo D, Defelice A et al. Acute hepatic failure in a child treated with lamotrigine. Pediatr. Neurol 1998; 18 (3):251-2.

10. Tennis P, Eldridge R. The international lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. Epilepsia 2002; 43 (10): 1161-7.



LEVOMEPRIMAZINA

LEVOZINE (Lab. Cristália)

- Embalagens com 200 comprimidos de 25 e 100 mg;
- embalagens com 1 ou 10 frascos de 20 mL (gotas) com 40 mg/mL.

NEOZINE (Lab. Aventis-Pharma)

- Estojos com 20 comprimidos de 25 e 100 mg;
- caixas com 5 ampolas de solução injetável de 5 mL/25 mg.
- frascos de 20 mL (gotas) com 4 mg/mL.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A levomepromazina é bem-absorvida tanto por via oral quanto parenteral. As formas parenterais são absorvidas mais rapidamente, atingindo picos plasmáticos em meia à uma hora. Dentre as for-

mas de ingestão por via oral, as líquidas são mais rapidamente absorvidas que os comprimidos. A levomepromazina leva de 4 a 5 dias para atingir o estado de equilíbrio plasmático. O efeito terapêutico é gradual e pode demorar várias semanas ou até meses para ser obtido (6 semanas a 6 meses). O efeito sedativo e analgésico máximo é atingido após 20 a 40 minutos (IM).^{1,2}

A levomepromazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos, como esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda grave, transtorno esquizoafetivo e transtorno delirante, depressão grave com sintomas psicóticos, na agitação em pacientes com retardo mental e até mesmo em psicoses na infância.

A dose deve ser ajustada individualmente para cada paciente. Na crise, utiliza-se de 400 a 600 mg/dia. Entretanto, doses elevadas, como 800 a 1.000 mg, podem ser bem-toleradas. Em crianças e idosos, deve-se iniciar com doses mínimas, devido ao metabolismo lento. Para idosos, usar 1/2 a 1/3 das doses para adultos hígidos (100 a 200 mg/dia), devido ao risco importante de hipotensão. É bem-absorvida oralmente (90%). Tem alta ligação protéica (90%), sofre metabolização hepática e excreção biliar e renal. Também existe sob forma de injeção intramuscular.³



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

É um derivado alifático do grupo das fenotiazinas. Bloqueia os receptores dopaminérgicos que se localizam principalmente nos sistemas mesolímbico e mesofrontal. Os efeitos colaterais extrapiramidais devem-se à ação no sistema nigro-estriatal, e alguns efeitos endócrinos à ação no trato hipotálamo-hipofisário.⁴

Age também em outros receptores, como os muscarínicos, histamínicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos. Possui intensa ação sedativa e hipotensora, moderada ação anticolinérgica e fraca ação extrapiramidal e antiemética.⁴



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento do apetite, boca seca, constipação, fotossensibilidade cutânea, hipoten-

são postural, salivação, sedação, taquicardia, tonturas.⁵

Menos comuns: abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorréia, anemia aplástica, anemia hemolítica, anorexia, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises oculógiras, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ejaculação retardada, eosinofilia, excitação, febre, galactorrêia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, pesadelos, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retinopatia pigmentar, rigidez muscular, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, sonhos bizarros, sono agitado, torcicolo, tremores finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada.⁵



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- na esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção);
- na mania aguda psicótica grave, como co-adjuvante aos estabilizadores de humor;
- depressão psicótica, com antidepressivos;
- transtorno esquizoafetivo;
- transtorno delirante;
- psicoses breves;
- agitação em pacientes com retardo mental.^{5,6}

Evidências incompletas:

- transtorno da personalidade *borderline* ou esquizotípico (em doses baixas);
- quadros graves de transtorno obsessivo-compulsivo, como adjuvante;
- transtornos mentais orgânicos agudos;
- psicoses na infância;
- psicose induzida por drogas.^{5,6}

Uso não-psiquiátrico:

- em anestesia geral (potencializar os efeitos anestésicos) e aumentar a sedação e a analgesia;⁶
- alívio da dor pós-infarto agudo do miocárdio.⁷



CONTRA-INDICAÇÕES

- Gravidez e amamentação;
- hipersensibilidade ao fármaco;
- antecedentes de discrasias sangüíneas;
- estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- epilepsia;
- doença cardiovascular grave.⁶



INTOXICAÇÃO

Pode ocorrer depressão do SNC (sonolência e até coma), hipotensão, sintomas extrapiramidais, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paraltico e arritmias cardíacas.

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático.

Medidas a serem adotadas:

- lavagem gástrica (no período inicial);
- não provocar vômitos (risco de aspiração);
- manter vias aéreas permeáveis;
- em caso de sintomas extrapiramidais graves, administrar antiparkinsonianos (com precaução).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Seu uso deve ser evitado durante todo o primeiro trimestre da gravidez. Avaliar os riscos do medicamento para o feto contra o perigo de uma mãe ativamente psicótica, já que a contra-indicação não é absoluta.⁸

Lactação

Como a levomepromazina é secretada no leite materno e como se desconhecem os efeitos sobre o desenvolvimento da criança, aconselha-se que as mães não amamentem.⁹

Crianças

Em função da sedação e das possíveis alterações cognitivas causadas pelos efeitos anticolinérgicos, a levomepromazina não é usada preferencialmente em crianças.

Idosos

Bastante eficaz e seguro no tratamento da agitação e da agressividade nesse grupo de pacientes.^{10,11}

Deve ser usada com cautela, em doses menores, devido à hipotensão postural e à ocorrência de efeitos anticolinérgicos.



LABORATÓRIO

- Pode ocasionar falso-positivos para testes de gravidez e para fenilketonina urinária;
- interfere nos exames de dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção ACTH (diminui);
- no eletrocardiograma, pode aumentar o intervalo QT, deprimir o segmento ST, podendo ainda ocorrer alterações na condução AV.



PRECAUÇÕES

1. Sugere-se a realização de hemograma completo, provas de função hepática e ECG em homens acima de 30 e em mulheres com mais de 40 anos.
2. Em pacientes epiléticos, há maior risco de piorarem as crises convulsivas.
3. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, já que um terço destes tumores são prolactino-dependentes e, com o uso dessas drogas, pode ocorrer um aumento nos níveis de prolactina.
4. Cuidar o risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
5. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
6. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos; administrar o medicamento preferencialmente à noite.
7. Caso se realize ECT, é aconselhável retirar o fármaco anteriormente; entretanto, em pacientes muito agitados, pode ser mantido.
8. É preciso ter cautela quanto à exposição ao sol devido ao perigo de fotossensibilidade.
9. Ingerir o medicamento após as refeições para evitar picos séricos elevados (hipotensão).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, Debattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3ª ed. 1997; Am Psychiatric Press, Washington DC.
2. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003; 349(18):1738-49.
3. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S The

Pharmacological basis of therapeutics, 9^o ed. 1996; 18: 399-430. McGraw-Hill, New York, USA.

4. Stahl SM. Essencial Psychopharmacology 2^a ed. 2000; Cambridge University Press.

5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004;161(2 Suppl):1-56.

6. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs 12 ed. 2002; Hogrefe & Huber Publishers.

7. Davidsen O, Lindeneg O, Walsh M. Analgesic treatment with levomepromazine in acute myocardial infarction. A randomized clinical trial. Acta Med Scand 1979; 205(3):191-4.

8. Altschuler LL, Cohen L, Szuba M. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592-606.

9. Llewellyn A, Stowe, Z.N. Psychotropic medications in lactation. J Clin Psychiatry 1998; 59(2): 41-52.

10. Nygaard HA, Fuglum E, Elgen K. Zuclopenthixol, melperone and haloperidol/levomepromazine in the elderly. Meta-analysis of two double-blind trials at 15 nursing homes in Norway. Curr Med Res Opin 1992;12(10):615-22.

11. Fuglum E, Schillinger A, Andersen JB, Belstad BE, Jensen D, Muller F, Muller KJ, Schulstad B, Elgen K. Zuclopenthixol and haloperidol/levomepromazine in the treatment of elderly patients with symptoms of aggressiveness and agitation: a double-blind, multi-centre study. Pharmatherapeutica 1989; 5(5):285-91.



LÍLIO

CARBOLITIUM (Lab. Eurofarma)

- Frascos com 50 comprimidos de 300 mg.

CARBOLITIUM CR (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 30 comprimidos de 450 mg.

CARBOLIM (Lab. Arrow)

- Frascos com 50 comprimidos de 300 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Em 1949, John Cade¹ publicou os 10 primeiros casos de uso de lítio em quadros denominados, à época, de excitação psicótica. Concluiu seu artigo fundamental na história da psicofarmacologia clínica afirmando: "Não há dúvida de que, em pacientes maníacos, a melhora ocorreu em paralelo com o tratamento, tanto em casos crônicos, subagudos, como nos recentes." Passados mais de 50 anos, o lítio permanece sendo a droga de primeira escolha para a maioria dos quadros de mania do

transtorno do humor bipolar (THB), em especial para os episódios de mania "clássica" eufórica aguda, além de apresentar eficácia profilática comprovada para episódios maníacos. Tem sido ainda comprovada sua eficácia em reduzir o risco de suicídio, tendo ainda sido usado como fármaco potencializador da ação de antidepressivos.

O lítio é um elemento sólido (número atômico 3, peso atômico 6,94), membro do grupo 1A dos metais alcalinos (junto com sódio, potássio, rubídio, célio e frâncio). É rápida e completamente absorvido por via oral, atingindo picos séricos plasmáticos de uma hora a uma hora e meia após a ingestão.

Não possui propriedades de ligação com proteínas plasmáticas e nem metabólitos. É excretado quase que totalmente pelos rins, embora pequenas quantidades sejam perdidas nas fezes e no suor. A meia-vida de eliminação é de 18 a 24 horas. Em idosos, sua meia-vida pode ser muito mais prolongada pela diminuição da filtração glomerular.

O lítio se distribui por todos os tecidos, porém em uma extensão variável. Por exemplo, a entrada e a saída do lítio no sistema nervoso central (SNC) são lentas. Isso talvez explique porque algumas vezes superdoses agudas sejam seletivamente bem-toleradas, mas intoxicações crônicas melhoraram muito mais lentamente do que a diminuição do seu nível sérico possa sugerir.

Antes de iniciar o tratamento com lítio, é necessário um exame clínico e laboratorial incluindo dosagem de creatinina, uréia, eletrólitos, T4 livre, TSH, hemograma, ECG (em pessoas com mais de 40 anos ou com possibilidade de apresentar cardiopatias) e teste de gravidez, se houver algum risco. Os exames considerados indispensáveis para o início da litioterapia são os testes de função renal e de tireóide. Importante observar que, quando por alguma razão houver necessidade de retirada do lítio, esta deve ser feita de forma gradual (sugere-se a retirada de não mais do que 25% da dose em uso por mês ou, de forma menos conservadora, retirada em 15 a 30 dias), uma vez que alguns estudos sugerem que a descontinuação abrupta (de 1 a 14 dias) poderia aumentar a chance de recaída ou mesmo de diminuir o efeito profilático do lítio².

Para a maioria dos pacientes adultos saudáveis, pode-se iniciar com 300 mg, 2 vezes ao dia, no dia seguinte passar-se para 300 mg 3 vezes ao dia e ir-se aumentando conforme as concentrações séricas. A variação usual das doses é de 900 a 2.100

mg. As concentrações séricas (litemias) devem ser verificadas 5 dias após ter-se atingido uma dose mínima pretendida (p. ex., 900 mg/dia) e/ou após doses constantes de uma determinada dose quando o paciente já vem em uso de lítio. Não se deve esquecer que o sangue deve ser coletado 12 horas após a última tomada (ou o mais próximo disso) e não se faz necessário nenhum tipo de jejum se a litemia for o único exame solicitado. O lítio pode ser tomado em uma única dose diária, preferencialmente à noite após o jantar.

O nível sérico para a fase aguda da mania deve estar entre 0,8 e 1,2 mEq/L e para a fase de manutenção no transtorno do humor bipolar (THB) entre 0,6 e 0,8 mEq/L. Este último nível sérico também é o pretendido quando o lítio é usado como potencializador de um regime terapêutico antidepressivo já em uso.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Há inúmeras hipóteses bioquímicas sobre a ação do lítio no SNC, sendo que nenhuma delas se mostrou até hoje como uma resposta única. Provavelmente, o lítio possui inúmeras ações neuronais em diversos níveis da chamada cascata de eventos que ocorrem quando da transmissão de sinais. Sabe-se, entretanto, que o lítio interfere no metabolismo do segundo mensageiro denominado inositol trifosfato (IP3), responsável pela liberação do cálcio de seus depósitos intracelulares. Possivelmente inibe enzimas que permitem a sua reciclagem. Com a inibição de enzimas na rota de formação do inositol (p. ex., inositol-monofosfatase), há aumento na formação da rota complementar do diacilglicerol (DAG), que atua em um dos sítios da fosfoquinase C (PKC). A PKC, então, irá fosforilar várias proteínas responsáveis por diversas funções. Parece que, com o uso crônico do lítio, ocorreria uma *down regulation* da PKC, levando, inclusive, a alterações na transcrição gênica. Isso explicaria a ação profilática do uso continuado do lítio no THB.

Há outras hipóteses, ainda, para suas ações como estabilizador do humor. Entre algumas, citam-se:

- atuaria como íon de substituição (por sua similaridade com outros elementos como Na, K, Ca, Mg) alterando os níveis de neurotransmissores (aumentaria os níveis de serotonina e diminuiria os de noradrenalina). Alteraria, ainda, os níveis de dopamina, GABA, acetilcolina;

- inibiria as enzimas adenilciclase e inositol-1-fosfatase, levando à redução da neurotransmissão noradrenérgica.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: acne, aumento do apetite, edema, fezes amolecidas, ganho de peso, gosto metálico, náuseas, polidipsia, poliúria, tremores finos.

Menos comuns: alopecia, alteração do ECG, arritmia, anorexia, ataxia, bócio, cáries dentárias, cefaléia, convulsão, *diabetes insipidus*, diarreia, distonia, erupções acneiformes, fadiga, fraqueza muscular, glomerulopatia, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia, hipotireoidismo, inversão da onda T, leucocitose, máculo-pápulas, nefrite intersticial, diminuição da memória, poliartrite, psoríase (exacerbação), *rash* cutâneo, tonturas, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- episódio de mania aguda;³⁻⁷
- episódio de depressão maior no THB⁵ (associado ou não a antidepressivos);
- transtorno ciclotímico;⁶
- profilaxia de episódios maníacos,⁸⁻¹¹ (talvez os pacientes com o padrão de episódios M-D-E, ou seja, mania-depressão-eutímia, tenham melhor resposta profilática ao lítio do que aqueles com o padrão de episódios D-M-E);

(Obs.: em cicladores rápidos e em episódios mistos, há menor resposta ao lítio isoladamente e se recomenda, por isso, ou o uso isolado de anticonvulsivantes ou a associação de lítio com anticonvulsivantes – como ácido valproílico ou carbamazepina.)

- na redução do risco de suicídio;¹²
- como potencializador de antidepressivos em episódio depressivo unipolar¹³.

Evidências incompletas:

- profilaxia da depressão no THB (Tipo-II e ciclotímia) e no transtorno do humor unipolar;¹⁴
- transtorno esquizoafetivo (associado a antipsicótico)¹⁵.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Insuficiência renal grave;
- bradicardia sinusal;
- arritmias ventriculares graves;
- insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

Relativas

- Hipotireoidismo (se sob controle, pode-se usar o lítio);
- gravidez.



INTOXICAÇÃO

Há fatores associados com a toxicidade causada pelo lítio, como ingestão de dose excessiva (acidental ou intencional), diminuição de excreção (doença renal, dieta hipossódica, interação com outras drogas, p. ex., diuréticos), desidratação e sensibilidade individual (idosos e pacientes com problemas orgânicos).

Sintomas

Náuseas e vômitos frequentes, dor abdominal, boca seca, ataxia, diarreia profusa, tremor grosseiro, letargia ou excitação, disartria, vertigens, alteração do nível de consciência, arritmias cardíacas, fasciculações musculares, hiper-reflexia, *delirium*, nistagmo, convulsões, oligúria e anúria. O quadro pode evoluir para coma e óbito. As manifestações mais precoces são disartria, ataxia e tremor grosseiro.

Manejo

O paciente e seus familiares devem ser instruídos sobre os sinais de intoxicação. Caso tenha havido uma ingestão excessiva, contactar imediatamente seu médico ou encaminhar para um serviço de emergência. O lítio deve ser suspenso, e o paciente deve ingerir líquidos em abundância, se for possível. Fazer uma avaliação clínica e laboratorial completa (anamnese, exame físico, litemia, eletrólitos, ECG, etc.). Controlar os sinais vitais, hidratar e, se necessário, adotar medidas de suporte cardíaco e respiratório.

Se o lítio se mantiver acima de 4 mEq/L, transcorridas 6 horas após a ingestão, e se persistirem os sinais de intoxicação, indicar hemodiálise. Repeti-

la a cada 6 a 10 horas até que o lítio não mais esteja em níveis tóxicos ou então até que desapareçam os sinais de intoxicação.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Nos últimos anos, surgiram novas recomendações para pacientes bipolares em uso de lítio e que têm o desejo de engravidar. Aquelas com transtorno de leve (um único episódio ao longo da vida) a moderado (2 a 3 episódios maiores ao longo da vida) podem optar por fazerem uma redução gradual do lítio que vinham utilizando (entre 15 a 30 dias antes da concepção) e reintroduzir o medicamento após o primeiro trimestre. Para os pacientes com THB grave (4 ou mais episódios ao longo da vida, ou menos episódios, mas muito disruptivos, ou seja, episódios psicóticos) talvez a escolha mais segura seja a manutenção do lítio durante toda a gestação. A paciente deve se submeter a uma ecografia fetal entre a 16ª e 20ª semana para descartar anomalia de Ebstein se por acaso tiver utilizado lítio durante o primeiro trimestre.

Um estudo desenvolvido por Schou, de 1969 a 1979, com 225 bebês que haviam sido expostos ao lítio durante a gestação, associou essa exposição a malformações cardiovasculares. No entanto, dois estudos de coorte recentes demonstraram que essa associação não é estatisticamente significativa. Esses dois estudos evidenciaram que a exposição ao lítio no primeiro trimestre de gestação aumenta, na realidade, 10 a 20 vezes (não de 400 vezes, como anteriormente havia sido descrito) o risco de desenvolvimento da malformação de Ebstein (hipoplasia do ventrículo direito e implantação baixa da válvula tricúspide). O risco dessa malformação na população em geral é de 1/20.000. Portanto, embora aumente significativamente o risco relativo, o uso de lítio na gestação não aumenta de forma muito importante o risco absoluto de malformações congênitas. Quando uma paciente, que esteja respondendo bem ao lítio, engravida, na decisão da manutenção do seu uso ou não, deve-se levar em conta a relação custo-benefício. No caso de se utilizar o lítio na gestação, deve-se realizar exames de ultra-sonografia e ecocardiografia fetal periódicos.

Fetos expostos ao lítio no terceiro trimestre de gestação podem desenvolver síndrome do *floppy baby* (bebê frouxo), com cianose, hipertonicidade, conforme relatos de alguns estudos. Existem relatos também de toxicidade neonatal: distúrbios do ritmo cardíaco, dificuldade respiratória, cianose, diabetes insípido nefrogênico, disfunção da tireóide, hipoglicemia, hipotonia, letargia, hiperbilirrubinemia e bebês grandes para a idade gestacional. Portanto, recém-nascidos expostos intra-útero ao lítio devem ser cuidadosamente monitorados para sintomas de toxicidade.

Estudos que investigaram os efeitos no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas intra-útero ao lítio não verificaram efeitos deletérios deste fármaco (Categoria D do FDA).

Lactação

O lítio passa livremente para o leite materno, sendo encontrado em concentrações de 33 a 50% dos níveis plasmáticos, podendo acarretar reações adversas no lactente: disfunção da tireóide, cianose, flacidez e alterações do ECG. Portanto, é contra-indicado na amamentação.

Crianças

O uso do lítio em crianças não está tão bem-estabelecido como em adultos. Está indicado para o tratamento de doença maníaca aguda e sua profilaxia. As doses iniciais sugeridas são de 50 a 100 mg de carbonato de lítio por dia para crianças de 5 a 8 anos, e até 900 mg/dia para crianças com 12 anos ou então 30 mg/kg/dia. As dosagens séricas devem ser as mesmas dos adultos, lembrando que o estado de equilíbrio é atingido em 5 dias e que a depuração renal nessa população é maior do que em adultos.

Os efeitos colaterais são mais intensos: ganho de peso, atividade psicomotora diminuída, sedação, irritabilidade, tremores, tonturas, ataxia, confusão, dor abdominal, náuseas, vômitos, diarreia, tremores, poliúria, ocorrendo mais nas primeiras semanas de tratamento. No início, deve-se fazer dosagens do lítio mais frequentemente. Seu uso não é aprovado pelo FDA até os 12 anos.

Idosos

Em idosos, a dose inicial deve ser de 150 mg/dia, e o aumento deve ser bastante lento e monitorado por litemias seriadas.

Seu uso nessa população é complicado por fatores como doenças clínicas, medicamentos usados concomitantemente, dietas especiais, diminuição da taxa de filtração glomerular e sensibilidade aumentada aos efeitos colaterais, podendo ainda,

com mais facilidade, ocorrer intoxicações, mesmo com níveis séricos considerados terapêuticos.

Recomenda-se o uso de doses menores que as usuais e que sejam realizadas litemias com mais frequência. Deve-se lembrar também que o tempo para chegar a um estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos é maior. Quando o tratamento é interrompido, o desaparecimento dos efeitos colaterais ou de toxicidade também é mais prolongado. Entretanto, com uma monitoração cuidadosa e um uso apropriado, o lítio mostra-se seguro e efetivo em idosos.

Outras situações

Ter cautela em pacientes que apresentem doenças que levem à desidratação.



LABORATÓRIO

Antes de iniciar o tratamento, deve-se fazer uma avaliação da função renal, tireoidiana e cardíaca: hemograma, EQU, uréia, creatinina, eletrólitos, T4 livre, TSH, teste de gravidez (se houver risco) e ECG. Depois de iniciado o tratamento, é essencial o controle laboratorial do lítio (litemia). Inicialmente, as litemias devem ser mais frequentes até o ajuste da dose. Deve-se aguardar no mínimo 5 dias entre uma dosagem e outra, quando a dose for aumentada.

Nos primeiros 6 meses de uso, recomenda-se ao menos uma dosagem mensal após o ajuste da dose ideal para o paciente. Ainda durante o primeiro ano, pode ser feita trimestralmente, e no tratamento no longo prazo, a cada 6 meses. Pelo menos uma vez ao ano devem-se repetir os demais exames realizados inicialmente.

Níveis séricos do lítio: para fase aguda: 0,8 a 1,2 mEq/L. Manutenção: 0,6 a 0,8 mEq/L.



PRECAUÇÕES

1. Na profilaxia do THB, é indispensável a continuidade do tratamento para a prevenção de recaídas.
2. O paciente deve ingerir água em abundância (no mínimo 1 litro ao dia), evitando café, chás, erva-mate e bebidas alcoólicas, que aumentam a diurese.
3. Orientar os pacientes com tendência a engordar a fazerem alguma restrição dietética (evitar refrigerantes, diminuir carboidratos e gor-

- duras) desde o início do tratamento, pois o lítio pode causar aumento de peso.
- O lítio deve permanecer em níveis sanguíneos adequados (0,6 a 1,2 mEq/L). Por isso, o paciente deverá fazer dosagens laboratoriais conforme orientação médica. A coleta do sangue deverá ser feita 12 horas após a última tomada de medicamento.
 - O uso concomitante de dieta hipossódica, anti-inflamatórios ou diuréticos pode aumentar os níveis sanguíneos de lítio e o risco de intoxicação.
 - Efeitos colaterais comuns (tremores, polidipsia, poliúria) não exigem a interrupção do tratamento.
 - Efeitos colaterais mais graves (sonolência, diarreia intensa, vômitos, tremores grosseiros, tontura e disartria) são sinais de uma possível intoxicação. O paciente deverá interromper imediatamente o medicamento e procurar um serviço de emergência.
 - Se a paciente engravidar de forma não-planejada, comunicar o fato ao médico e discutir, com ele e com o companheiro, a conveniência ou não de interromper o medicamento.
 - Aumentar os cuidados com a higiene bucal e dentária, pois o lítio eleva o risco do aparecimento de cáries.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cade, J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. The Medical Journal of Australia 1949; Sep: 349-52.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Viguera AC. Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. Bipolar Disord 1999; 1: 17-24.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954; 17: 250-60.
- Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate. Br J Psychiatry 1963; 109: 56-65.
- Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE Jr. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. Arch Gen Psychiatry 1969; 21: 486-96.
- Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. Lancet 1971; 1: 1319-25.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. JAMA 1994; 271: 918-24.
- Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. Am J Psychiatry 1998; 155: 30-5.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 481-9.
- Koukopoulos A, Reginaldi D, Minnai G et al. The long term prophylaxis of affective disorders. Adv Biochem Psychopharmacol 1995; 49: 127-47.
- Baldessarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. Arch Gen Psychiatry 2000; 57: 187-90.
- Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. J Clin Psychiatry 2000; 61 (Suppl 9): 97-104.
- Bauer M, Adli M, Baethge C et al. Lithium augmentation therapy in refractory depression: clinical evidence and neurobiological mechanisms. Can J Psychiatry 2003; 48(7):440-8.
- Peselow ED, Dunner DL, Fieve RR, Lautin A. Lithium prophylaxis of depression in unipolar, bipolar II and cyclothymic patients. Am J Psychiatry 1982; 139(6):747-52.
- Baethge C, Gruschka P, Berghöfer A et al. Prophylaxis of schizoaffective disorder with lithium or carbamazepine: outcome after long-term follow-up. J Affect Disorders 2004; 79: 43-50.



LORAZEPAM

LORAX (Lab. Wyeth)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 2 mg.

LORAZEPAM (Lab. Nova Química)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 2 mg.

LORAZEPAM – genérico (Lab. Apotex)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 2 mg.

LORAZEPAM – genérico (Lab. EMS)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 2 mg.

LORAZEPAM (Lab. Medley)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 2 mg.

LORAZEPAM – genérico (Lab. Ranbaxy)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 1 e 2 mg.

LORAZEPAM M – genérico (Lab. Germed)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 mg.
- Caixas com 10 comprimidos de 2 mg.

MESMERIN (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 1 e 2 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 1 e 2 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O lorazepam é bem-absorvido por via oral, atingindo um pico de concentração plasmática em 2 horas. Tem uma alta taxa de ligação com proteínas plasmáticas (80 a 85%), o que tem pouco signifi-

cado clínico. Porém, pacientes com hipoalbuminemia podem ter seus efeitos diminuídos. O lorazepam é menos lipossolúvel se comparado a outros BZDs e, por esse motivo, sua absorção no tratamento gastrointestinal e seu início de ação são um pouco mais lentos. É metabolizado pelo fígado, exclusivamente por glicuronidação, não produzindo metabólitos ativos. Esse tipo de metabolização não diminui com a idade. Por esse motivo, pode ser o BZD de escolha no tratamento de ansiedade, agitação e irritabilidade em pacientes idosos. Sua meia-vida é de 8 a 16 horas.

Diversos estudos comprovam a eficácia do lorazepam tanto no tratamento da ansiedade aguda situacional como dos sintomas dos transtornos de ansiedade. Sua eficácia foi comprovada no alívio de sintomas de ansiedade.¹ Em um outro estudo, envolvendo 67 pacientes durante 6 semanas, o lorazepam foi tão eficaz quanto o alprazolam no tratamento agudo do transtorno de pânico, na dose de 7mg/dia.² Utilizado no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG), foi observada uma eficácia semelhante à da buspirona em reduzir os sintomas de ansiedade em um ensaio clínico de 6 semanas utilizando doses de 3mg/dia,³ e em outro estudo, em doses flexíveis de 2 a 6 mg, uma eficácia semelhante à da ipsapirona.⁴ É efetivo no tratamento das convulsões que podem ocorrer na abstinência ao álcool, e no tratamento do estado de mal epilético.⁵⁻⁷ Foi ainda utilizado eventualmente como terapia coadjuvante ao lítio no tratamento da mania, com eficácia semelhante à do haloperidol,⁸ e na catatonia, em baixas doses.⁹

Tem sido utilizado ainda, tanto em adultos como em crianças, no tratamento da ansiedade na noite que precede a uma cirurgia, em doses de 2 ou 4 mg, e como medicamento pré-anestésico em diferentes modalidades de anestesia. É eficaz se utilizado em infusão venosa, em unidades de terapia intensiva, com eficácia semelhante à do midazolam, embora leve quase o dobro do tempo para atingir uma sedação plena: 31 horas enquanto a do midazolam levou 15 horas.¹⁰⁻¹³

A dose inicial como ansiolítico pode ser de 2 a 3 mg/dia, sendo que a máxima é de 10 mg/dia.

As doses usuais são:

- insônia: 1 a 4 mg/dia, à noite, antes de deitar;
- ansiedade: 2 a 3 mg/dia;
- idosos ou debilitados: 1 a 2 mg/dia;
- como medicamento pré-anestésico: 2 a 4 mg na noite anterior ou 1 a 2 horas antes do procedimento cirúrgico.

No tratamento da catatonia e da mania com o lorazepam, tenta-se inicialmente a administração oral (4 a 8 mg/dia por 5 dias), ou então 1 mg IM ou EV e após 5 minutos mais 5 mg/dia (5 dias). Entretanto a apresentação injetável não está disponível no Brasil.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O lorazepam é um benzodiazepínico que possui efeito sedativo potente, efeito que tende a diminuir, na maioria dos pacientes, com o uso contínuo.

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O lorazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.¹⁴



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, flebite, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção

urinária, sudorese, tonturas, trombose venosa, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ansiedade aguda;¹
- tratamento agudo do transtorno de ansiedade generalizada;²⁻⁴
- estado de mal epilético;⁵⁻⁷
- coadjuvante no tratamento agudo de episódios maníacos;⁸
- sedação pré-anestésica.¹⁰⁻¹³

Evidências incompletas:

- catatonia;⁹
- na síndrome de retirada do álcool.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Hipersensibilidade ao fármaco.

Relativas

- Drogadição;
- doença de Alzheimer;
- esclerose múltipla;
- *miastenia gravis*;
- insuficiência respiratória;
- insuficiência renal grave;
- insuficiência hepática (dentre os benzodiazepínicos, o lorazepam é um dos mais seguros nos casos de insuficiência hepática por apresentar menos efeitos hepatotóxicos, pois é metabolizado por glicuronidação).



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os BZDs têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de benzodiazepínicos, na maioria dos casos, são decorrentes de uso associado à ingestão de outros agentes, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Fazer esvaziamento gástrico, o que pode ser útil.

O flumazenil (Lanexat) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Use-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a solicitação de um *screening* urinário para detecção de outras drogas.

Obs.: Em pacientes que utilizam o lorazepam por longo tempo e em doses elevadas, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem ocorrer sintomas de abstinência.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O uso de BZDs durante a gravidez (1º trimestre) foi associado inicialmente a uma maior incidência de lábio leporino e/ou fenda palatina. No entanto, as grandes diferenças metodológicas e de amostra (incluindo a doença de base) desses primeiros estudos tornam tais conclusões questionáveis.¹⁵

O risco absoluto de fendas labiais ou palatinas com o uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é de inferior a 1% de acordo com um estudo de metanálise.¹⁶ Portanto, deve ser pesada a relação risco/benefício para a decisão de se usar ou não benzodiazepínicos durante a gravidez, especialmente no primeiro e no terceiro trimestre.

Alguns estudos associam o uso do lorazepam com complicações perinatais, como síndrome de retirada, síndrome do *floppy baby* e depressão respiratória em recém-nascidos de mães expostas a altas doses desse fármaco durante ou pouco antes do parto.¹⁷

Podem ocorrer ainda sintomas de abstinência, no período pós-natal, em recém-nascidos de mães que ingeriram lorazepam por várias semanas antes do parto (irritabilidade, tremores, diarreia e vômitos) (Categoria D do FDA).

Lactação

Embora existam evidências de que o lorazepam é excretado em quantidades insignificantes no leite materno, como os demais BZDs, ele não deve, em princípio, ser usado durante a amamentação. Quando necessário, usar em baixas doses, controlando os efeitos sedativos no recém-nascido. Se for necessário seu uso, ingeri-lo após a última mamada da noite.

Crianças

Em crianças tem sido utilizado eventualmente com o objetivo de sedação na pré-cirurgia. Reduziu a ansiedade quando utilizado em crianças de 6 a 18 anos na dose de 0,025 mg/kg, na noite que precedeu uma cirurgia.¹² Um outro estudo com uma centena de crianças de 5 a 13 anos observou uma eficácia do lorazepam semelhante à do diazepam, embora o efeito levasse mais tempo – até 4 horas a ocorrer, e provocasse mais amnésia. Não ocorreram outros efeitos indesejáveis como depressão respiratória ou problemas cardiocirculatórios.¹³

Em princípio, não é recomendado para uso em crianças com menos de 12 anos de idade, pois a segurança e a eficácia para o uso prolongado nessas condições ainda não foram estabelecidas.

Idosos

São necessárias doses menores e monitorização cuidadosa, mas é um dos BZDs de escolha para uso nessa faixa etária. Há uma leve redução (22%) do *clearance* em idosos.¹⁸ Um estudo mostrou que o lorazepam, 1 mg em voluntários idosos, afeta especialmente a memória e a atenção.¹⁹



LABORATÓRIO

Não há dosagem de níveis séricos disponível para uso clínico. Os benzodiazepínicos interferem nos testes de captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos com o uso de lorazepam.
2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, drogaditos e portadores de transtornos graves de personalidade tendem a

abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrever-lhes a tais pacientes.

4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. Após o uso crônico, retirar lentamente (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência.
6. No uso parenteral, o paciente deve ficar sob observação durante 3 a 8 horas no mínimo. Administração EV rápida pode produzir apnéia, hipotensão, bradicardia. Injeção intra-arterial inadvertida pode produzir arterioespasmo e gangrena.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz AT. A double-blind study of alprazolam and lorazepam in the treatment of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1983; 44(2):60-2.
2. Schweizer E, Pohl R, Balon R, Fox I, Rickels K, Yeragani VK. Lorazepam vs. alprazolam in the treatment of panic disorder. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23(2):90-3.
3. Laakmann G, Schule C, Lorkowski G, Baghai T, Kuhn K, Ehrentauf S. Buspiron and lorazepam in the treatment of generalized anxiety disorder in outpatients. *Psychopharmacology* 1998;136(4):357-66.
4. Cutler NR, Sramek JJ, Wardle TS, Hesselink JM, Roeschen JK. The safety and efficacy of ipsapirone vs. lorazepam in outpatients with generalized anxiety disorder (GAD): single site findings from a multicenter trial. *Psychopharmacol Bull.* 1993; 29(2):303-8.
5. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42(4):515-24.
6. Starreveld E, Starreveld AA. Status epilepticus. Current concepts and management. *Can Fam Physician* 2000; 46:1817-23.
7. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983; 249(11):1452-4.
8. Lenox RH, Newhouse PA, Creelman WL, Whitaker TM. Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(2):47-52.
9. Greenfield D, Conrad C, Kincare P. Treatment of catatonia with low-dose lorazepam. *Amer J Psychiatry* 1987;144: 224-1225.
10. Sanders LD, Yeomans WA, Rees J, Rosen M, Robinson JO. A double-blind comparison between nitrazepam, lorazepam, lormetazepam and placebo as preoperative night sedatives. *Eur J Anaesthesiol* 1988;5(6):377-83.
11. Barr J, Zomorodi K, Bertaccini EJ, Shafer S L, Geller E.A double-blind, randomized comparison of i.v. lorazepam versus midazolam for sedation of ICU patients via a pharmacologic model. *Anesthesiology* 2001; 95(2):286-98.
12. McCall JE, Fischer CG, Warden G, Kopcha R, Lloyd S, Young J, Schomaker B. Lorazepam given the night before surgery reduces preoperative anxiety in children undergoing reconstructive burn surgery. *Burn Care Rehabil* 1999; 20(2):151-4.

13. Burtles R, Astley B. Lorazepam in children. A double-blind trial comparing lorazepam, diazepam, trimeprazine and placebo. *Br J Anaesth* 1983; 55(4):275-9.

14. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. 1. ed. Cambridge University Press, 1997.

15. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8(6): 461-75.

16. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153(5): 592-606.

17. Reiter PD, Stiles AD. Lorazepam toxicity in a premature infant. *Ann Of Pharmacotherapy* 1993; 27(6): 727-29.

18. Greenblatt DJ, Allen MD, Rockniskar A. e Cols. Lorazepam kinetics in the elderly. *Clin Pharmacol Ter* 1979; 26: 103-113.

19. Satzger W, Engel RR, Ferguson E, Kapfhammer H, Eich FX, Hippus H. Effects of single doses of alpidem, lorazepam, and placebo on memory and attention in healthy young and elderly volunteers. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23 Suppl 3:114-9.



MAPROTILINA

CLORIDRATO DE MAPROTILINA-genérico (Lab. Hexal)

- Caixas com 20 comprimidos de 25 e 75 mg.

LUDIOMIL (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos de 25 ou 75 mg.

LUDIOMIL INJETÁVEL (Lab. Novartis)

- Caixas com 5 ampolas de 5 mL de 75 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A maprotilina é um antidepressivo tetracíclico, com perfil de ação e efeitos colaterais semelhantes aos dos tricíclicos. É bem-absorvida por via oral, embora lentamente. Tem alta afinidade pelas proteínas plasmáticas (88%), e o pico plasmático é atingido em 12 horas. É metabolizada em nível hepático, gerando a desmetil-maprotilina. A excreção é renal e hepática, e a meia-vida situa-se entre 27 e 58 horas.¹

A eficácia da maprotilina foi comprovada no tratamento de pacientes com depressão maior;¹⁻³ também foi constatada sua eficácia na profilaxia de recaídas de episódios depressivos, durante o período de um ano, utilizando doses diárias de 75 mg.⁴ Tem sido utilizada ainda no tratamento da cefaléia tensional,⁵ no abuso de cocaína,⁶ e no

tratamento de quadros dolorosos onde sua eficácia tem sido em geral menor do que a da amitriptilina.⁷

A dose usual é de 75 a 175 mg/dia. Deve ser iniciada em 25 mg diários e aumentar lentamente, até atingir 100 a 150 mg/dia, dependendo da tolerância do paciente. A elevação rápida da dose parece estar associada com a diminuição do limiar convulsivante, razão pela qual se recomenda demorar até 2 semanas para atingir os níveis considerados terapêuticos. Manter nesse nível por, no mínimo, 4 a 6 semanas. A dose poderá ser aumentada ainda mais caso a resposta inicial não seja favorável, não devendo, entretanto, ultrapassar 225 mg/dia devido ao risco de convulsões. Em pacientes idosos e em crianças, começar com 10 mg, 3 vezes ao dia, aumentando a dose gradualmente, se necessário, até 25 mg, 3 vezes ao dia.¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A maprotilina é um potente inibidor da recaptação da noradrenalina, não tendo quase ação alguma sobre a serotonina (fraca afinidade por 5HT₂) e a dopamina. Apresenta fraca afinidade por receptores ACH, α -1 e H-1. Possui cardiotoxicidade intermediária, menor que a da imipramina e maior que a da nortriptilina. Possui poucos efeitos anticolinérgicos e anti-histamínicos.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, constipação intestinal, hipotensão postural, sedação, visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agitação, ansiedade, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, anorgasmia, ataxia, aumento do apetite, ciclagem rápida, convulsão, delírios paranóides, *delirium*, diminuição da libido, disartria, ejaculação retardada, fadiga, fraqueza, ganho de peso, icterícia, inquietude, insônia, irritabilidade, leucopenia, mioclonia, náuseas, parestesias, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, sono agitado, sudorese, taquicardia, tonturas, tremores finos, virada maníaca.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;^{1,2,3}
- profilaxia de recaídas da depressão unipolar.⁴

Evidências incompletas:

- cefaléia tensional;⁵
- abuso de cocaína;⁶
- neuralgia pós-herpética.⁷



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Infarto agudo do miocárdio recente (3 a 4 semanas);
- glaucoma de ângulo estreito;
- bloqueio de ramo;
- prostatismo;
- íleo paralítico;
- hipersensibilidade ao medicamento;
- em pacientes epiléticos ou com história de convulsões.

Relativas

- Uso associado de IMAOs (dar preferência à amitriptilina);
- outras alterações na condução cardíaca;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- gravidez/lactação.



INTOXICAÇÃO

Breve fase de excitação e inquietude, seguida de sonolência, hipotensão, arritmias (taquicardia ventricular, fibrilação atrial, bloqueios, extra-sístoles), confusão, torpor, ataxia, nistagmo, disartria, midríase, alucinações, *delirium*, contraturas musculares, íleo paralítico, convulsões tônico-clônicas, podendo evoluir rapidamente para o coma, muitas vezes com depressão respiratória, hipoxia, hiporreflexia e hipotermia.

Doses superiores a 1 g são geralmente tóxicas, sendo potencialmente letais as maiores que 2 g. A toxicidade sobre o aparelho cardiocirculatório deriva dos efeitos do tipo quinidina.

Manejo

- Internação em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não

ocorrerem alterações de consciência, do ECG, hipotensão ou convulsões, o paciente pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.

- Interromper o uso do antidepressivo.
- Evitar o uso de antipsicóticos (exceto para reações maníacas ou agitação grave). Eles podem aumentar o estado de confusão em vez de atenuá-lo.
- Realizar indução do vômito ou lavagem gástrica, se a ingestão for recente.
- Manter as funções vitais e monitorá-las (incluindo ECG) por alguns dias e completar o exame físico.
- Fazer exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de tricíclicos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não está bem determinado se o uso de maprotilina é seguro na gravidez e na lactação, e não existem evidências epidemiológicas comprovando efeitos teratogênicos. Para depressão grave durante a gravidez, a ECT é uma opção relativamente segura e efetiva. Se houver necessidade de utilizar um antidepressivo, preferir os mais conhecidos e já usados durante a gravidez (imipramina, sertralina, fluoxetina), avaliando o risco/benefício.⁸

Lactação

Relatos e estudos mostram que a presença de antidepressivos tricíclicos e/ou seus metabólitos ativos é baixa no leite materno, sem evidências de efeitos deletérios para o lactente, até mesmo em recém-nascidos.⁹

Crianças

As crianças são especialmente vulneráveis aos efeitos cardiotoxícos e convulsivantes de altas doses de maprotilina. Doses usuais podem ser letais. Para maiores informações sobre o uso de tricíclicos em crianças, consultar “Imipramina”.

Idosos

A maprotilina tem sido utilizada em pacientes idosos deprimidos apresentando eficácia e boa tolerância. Deve-se, entretanto, ter cautela com esses pacientes pelo risco dos efeitos anticolinérgicos (hipotensão, retenção urinária e confusão mental), embora esses efeitos sejam de menor intensidade do que com o uso de tricíclicos.



LABORATÓRIO

Embora não haja informações específicas para a maprotilina no que se refere à relação entre níveis séricos e eficácia clínica, recomenda-se o critério usualmente adotado para tricíclicos de 200 a 250 µg/mL, como nível sérico considerado terapêutico.

- Geralmente, doses abaixo de 50 µg/mL são subterapêuticas e podem revelar a não-adesão do paciente ao tratamento, problemas de absorção e/ou metabolismo rápido;
- o nível acima de 500 µg/mL geralmente é tóxico, e pode revelar um paciente com metabolismo lento;
- o monitoramento da concentração plasmática dos tricíclicos deve ser feito para determinar níveis séricos em pacientes não-responsivos (naqueles em que não houve resposta terapêutica adequada) e para avaliar se, pacientes pouco aderentes, estão de fato tomando o medicamento. Também é indicado o controle dos níveis séricos em idosos, crianças, pacientes com doenças clínicas, e quando houver reações adversas graves ou persistentes.



PRECAUÇÕES

1. Embora em menor intensidade que a imipramina, a maprotilina produz efeitos anticolinérgicos como hipotensão, constipação intestinal e retenção urinária, que são problemáticos em idosos.
2. Doses altas e elevação rápida da dose aumentam em muito o risco de convulsões.
3. Evitar o uso em pacientes com epilepsia, porque é um dos antidepressivos que mais baixa o limiar convulsivante. Avaliar se o paciente não tem história prévia de crises convulsivas.
4. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
5. Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de fármaco possível e deixar sob os cuidados de familiares.
6. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender o fármaco e iniciar um estabilizador de humor (e antipsicótico, caso necessário).

7. A maprotilina pode provocar agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose do antipsicótico.
8. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há uma preferência por sua retirada prévia, o que poderia reduzir eventuais riscos e permitiria observar melhor os efeitos de ambos os tratamentos.
9. Não há necessidade de suspender a maprotilina antes de anestesia.
10. Alertar o paciente de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente o medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wells BG, Gelenberg AJ. Chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, adverse effects, and efficacy of the antidepressant maprotiline hydrochloride. *Pharmacotherapy* 1981; 1(2):121-39.
2. Molnar G. Maprotiline: double-blind study of a new tetracyclic antidepressant in severe depression *Can Psychiatr Assoc J* 1977; 22(1):19-23.
3. Logue JN, Sachais BA, Feighmar Jp. Comparisons of maprotiline with imipramine in severe depression: a multicenter controlled trial. *J Clin Pharmacol* 1979; 19(1):64-74.
4. Rouillon F, Serrurier D, Miller HD, Gerard MJ. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(10):423-31.
5. Fogeldon R, Murros K. Maprotiline in chronic tension headache: a double-blind cross over study. *Headache* 1985; 25(5):273-5.
6. Brotman AW, Witkie SM, Gelenberg AJ, Falk WE, Wojcik J, Leahy J. An open trial of maprotiline for the treatment of cocaine abuse: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(2):125-7.
7. Watson CP, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48(1):29-36.
8. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.
9. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153(9): 1132-7.



MEMANTINA

ALOIS (Lab. ApSen)

- Caixas com 30 comprimidos sulcados de 10 mg.

EBIX™ (Lab. Lundbeck)

- Embalagens com 28 comprimidos sulcados de 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A memantina é completamente absorvida após a administração oral. A biodisponibilidade atinge cerca de 100%, e a absorção não é afetada por alimentos. O tempo para atingir a concentração plasmática máxima é de 3 a 8 horas. A farmacocinética é linear na faixa de 10 a 40 mg/dia. O estado de equilíbrio é atingido no 11º dia, e os níveis plasmáticos, no estado de equilíbrio, estão na faixa de 70 a 150 µg/mL a 20 mg/dia, com variações interindividuais marcantes. A ligação às proteínas plasmáticas é de 45%. É metabolizada por hidroxilação, N-oxidação e N-glicorunidação. Não inibe nem induz os sistemas enzimáticos CYP450 e, portanto, tem pouca propensão a causar interações medicamentosas. A eliminação da memantina e de seus metabólitos dá-se predominantemente pelos rins (75 a 90%) e, em uma extensão menor, pela bile e pelas fezes (10 a 25%). A meia-vida de eliminação é de 60 a 100 horas.¹

Em pacientes com função renal ligeiramente comprometida, nenhuma redução da dose é necessária. Em pacientes com função renal moderada (depuração de creatinina de 40 a 60 mL/min/m²), é recomendada uma redução da dose para 10 mg/dia. Nenhum dado está disponível para pacientes com insuficiência renal grave, e o uso não é, portanto, recomendado. Não existem dados na literatura sobre o uso de memantina em pacientes com insuficiência hepática; porém, como é excretada primariamente inalterada pelos rins, não existe razão para prever a necessidade de redução de dose nesses pacientes.¹

A dose diária máxima é de 20 mg por dia. De modo a reduzir o risco de efeitos colaterais, a dose de manutenção é atingida pela titulação crescente de 5 mg por semana durante as três primeiras semanas como segue: o tratamento deve ser iniciado com 5 mg diários (metade de um comprimido pela manhã) durante a primeira semana; na segunda semana, 10 mg por dia (metade de um

comprimido 2 vezes por dia); e na terceira semana, 15 mg por dia são recomendados (um comprimido pela manhã e metade de um comprimido à noite). Da quarta semana em diante, o tratamento poderá ser continuado com a dose de manutenção recomendada de 20 mg por dia (um comprimido 2 vezes por dia).¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A memantina é um antagonista dos receptores NMDA, dependentes de voltagem, de afinidade moderada, não-competitiva. Ela bloqueia os efeitos de níveis patologicamente elevados tônicos de glutamato que podem conduzir à disfunção cerebral.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: Alucinações, confusão, tontura, cefaléia e cansaço.

Menos comuns: ansiedade, hipertonia, vômito, cistite e libido aumentada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- demência do tipo Alzheimer.¹⁻⁵

Evidências incompletas:

- demência vascular de intensidade leve a moderada;⁶
- demência de Wernick-Korsakoff.⁷



CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade à memantina ou a outros componentes da formulação.



INTOXICAÇÃO

Em um caso de superdose em tentativa de suicídio, o paciente sobreviveu a uma ingestão oral de até 400 mg de memantina, com efeitos no SNC (inquietação, psicose, alucinações visuais,

convulsões, sonolência, estupor e inconsciência), que foram resolvidos sem seqüela permanente. O tratamento de superdose deve ser sintomático e de suporte.¹



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Nenhum dado clínico sobre exposição à memantina na gravidez está disponível. Estudos com animais indicam potencial para redução de crescimento intra-uterino em níveis que são idênticos ou ligeiramente superiores aos da exposição humana. O risco potencial para humanos é desconhecido. A memantina não deve ser usada durante a gravidez, a não ser que seja claramente necessário.

Lactação

Não se tem conhecimento se a memantina é excretada no leite materno, mas considerando a lipofilia da substância, essa possibilidade existe. Mulheres ingerindo memantina não devem amamentar.

Crianças

A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes não foram estabelecidas.

Idosos

O medicamento é geralmente utilizado por essa população. As doses e os efeitos adversos relatados anteriormente foram descritos para essa faixa etária.



LABORATÓRIO

A memantina não causa qualquer anormalidade metabólica ou laboratorial clinicamente significativa nem afeta os sinais vitais e os padrões de ECG.



PRECAUÇÕES

1. Visto que nenhum dado está disponível para pacientes com insuficiência renal grave (depuração de creatinina sérica menor que 9 mL/min/1,73 m²), a terapia com memantina não é recomendada em pacientes com comprometimento renal acentuado.

2. É recomendada cautela com pacientes portadores de epilepsia.
3. O uso concomitante de antagonistas NMDA que agem no mesmo receptor que a memantina, como amantadina, cetamina e dextrometorfano, deve ser evitado;
4. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados se o pH de sua urina for ou vier a se tornar alcalino, visto que a eliminação renal pode ser reduzida por fator de 7 a 9. Isso pode ocorrer em pacientes que mudam para uma dieta vegetariana ou consomem grandes quantidades de tampões gástricos alcalinizantes, ou ainda pacientes com uma urina alcalina como um resultado de acidose tubular renal ou infecções do trato urinário grave com bactéria *Proteus*.
5. Pacientes com infarto do miocárdio recente, insuficiência cardíaca congestiva descompensada e hipertensão descontrolada devem ser cuidadosamente supervisionados, visto que foram excluídos da maioria dos estudos com memantina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ebix – Memantina. Monografia do produto. Laboratório Lundbeck.
2. Ferris SH. Evaluation of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Expert Opin Pharmacother 2003; 4(12):2305-13.
3. Reisberg B, Doody R, Stoffer A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. New Engl J Med 2003; 348:1333-41.
4. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291(3):317-24.
5. Areosa SA, Sherriff F. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3):CD003154.
6. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffer A; MMM 500 group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM 500). Int Clin Psychopharmacol 2002; 17(6):297-305.
7. Rustembegovic A, Kundurovic Z, Sapcanin A, Sofic E. A placebo-controlled study of memantine in dementia of Wernicke-Korsakoff syndrome. Med Art 2003; 57(3):149-50.



METADONA

METADON (Lab. Innovatec)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg;
- caixas com 10 ampolas de 1 mL, com 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A metadona é rapidamente absorvida por via oral, alcançando concentrações plasmáticas em 30 minutos, sendo que o pico é alcançado em 4 horas. A taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 85%. A metadona tende a se depositar nos tecidos depois de repetidas doses, sendo liberada gradualmente, o que é responsável por sua meia-vida longa: de 12 a 18 horas.

É metabolizada no fígado por desmetilação e ciclização sem conjugação. A excreção se dá por via renal e biliar, sendo alguma quantidade eliminada sem metabolização. Seus metabólitos são inativos.

Usada na dependência de opióides para desintoxicação e terapia de manutenção,¹⁻⁴ é um analgésico potente, sendo, portanto utilizado para o tratamento da dor.⁵

Na síndrome de abstinência dos pacientes dependentes de opióides, como a heroína, a dose de metadona varia de acordo com a intensidade dos sintomas de privação (diarréia, coriza, lacrimejamento, dores musculares). Pode-se iniciar com uma dose de 10 mg até alcançar um total de 15 a 40 mg ao dia VO, com a estabilização do quadro em torno de 24 a 48 horas. Segue-se uma diminuição gradual da dose em torno de 5 mg ao dia, até que não seja mais necessária essa substituição (alívio dos sintomas de abstinência). O uso IM deve ser feito apenas em pacientes impossibilitados de ingerir o medicamento na mesma dose recém-descrita. A completa desintoxicação pode durar de 7 a 14 dias.

No tratamento da dependência de opióides com manutenção pela metadona, o que caracteriza uma terapia de substituição em longo prazo, as doses variam de 60 a 120 mg ao dia VO. Um esquema preconizado é o de iniciar com 30 mg VO ao dia com possibilidade de uma dose extra de 10 mg se ocorrerem sintomas de privação. Na continuação do tratamento, aumenta-se 10 mg a cada 2 ou 3 dias até alcançar a dose ótima para a manutenção. Nesse tipo de tratamento, conhecido como programa de manutenção com metadona, as doses do medicamento são utilizadas de maneira supervisionada pela equipe técnica para evitar o abuso, a comercialização e o uso ilícito.

A metadona é um analgésico potente e, portanto, utilizado para o tratamento da dor aguda, nas doses de 2,5 a 10 mg a cada 3 a 4 horas.

Obs.: Está liberado pelo FDA, desde 1993, um agonista opióide sintético estruturalmente semelhante à metadona para o tratamento de manutenção da dependência de opióides. Trata-se do LAAM (levo-alfa-acetil-metadol), que apresenta como diferencial uma meia-vida mais prolongada que a da metadona, e o fato de possuir metabólitos ativos, o que permite o uso em dias alternados ou em 3 vezes por semana nos programas de manutenção.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A metadona é um agonista opióide sintético com ação farmacológica semelhante à da morfina, provocando efeitos como sedação e analgesia.

Na síndrome de abstinência de opióides, a metadona é uma droga de escolha para substituição, devido à sua meia-vida longa e à facilidade de uso (apresentação oral e injetável), o que permite uma desintoxicação tranquila e segura.

Nos programas de reabilitação para pacientes dependentes de opióides, a metadona age como um substituto para a droga de abuso, a heroína, enquanto o paciente, por meio de tratamentos associados, muda seu estilo de vida com algumas vantagens, como a redução do uso de opióides ilícitos, da criminalidade, da morbidade e da mortalidade relacionadas ao uso de droga injetável, inclusive a infecção pelo HIV, entre outros.

O seu emprego para o tratamento da dor deve-se ao fato de ser um agonista opióide com grande potencial analgésico, equivalente ao da morfina, sendo superior a esta pela meia-vida mais longa. É utilizada nos casos refratários aos analgésicos não-opioides.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: dependência, depressão respiratória, *delirium*, náuseas, sedação, sudorese e tonturas.

Menos comuns: agitação, anorexia, boca seca, bradicardia, cefaléia, constipação, desmaio, desorientação, disforia, distúrbios visuais, edema, euforia, fraqueza, impotência, insônia, palpitação, prurido, redução da libido, retenção urinária, rubor facial, trombocitopenia e urticária.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- tratamento da dor (refratária aos analgésicos não-opioides);⁵
- desintoxicação de pacientes dependentes de opioides;¹⁻⁴
- programa de tratamento de dependentes de heroína (terapia de manutenção com metadona).¹⁻⁴



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao medicamento;
- insuficiência respiratória grave.



INTOXICAÇÃO

Os sintomas de intoxicação caracterizam-se por miose, depressão respiratória, coma e relaxamento muscular, podendo progredir para hipotensão, apnéia, bradicardia e óbito.

O tratamento é feito com um antagonista opióide, a naloxona, que, por apresentar uma meia-vida menor do que a da metadona, deve ser administrada em doses repetidas ou até mesmo em infusão venosa contínua. É importante manter as vias aéreas permeáveis.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Na gravidez sua administração está associada a sofrimento fetal e a baixo peso ao nascer. Nos programas de manutenção com metadona, devem ser avaliados o risco e o benefício do emprego em grávidas, embora seja considerado o tratamento de escolha para dependência de heroína nessa situação. É sugerido o uso de 2 doses diárias de metadona para evitar síndrome de abstinência no feto.⁶⁻⁸

A metadona não é utilizada na analgesia do parto, em virtude de sua meia-vida longa, acarretando risco de depressão respiratória neonatal.

Lactação

Na lactação, o uso da metadona deve ser avaliado quanto ao risco e ao benefício, pois pode levar à dependência química no feto, já que é excretada no leite materno.

Crianças

Pode ser administrada a crianças desde que ajustada a dose individual pelo peso e pela idade.

Idosos

Deve ser usada com cautela em pacientes idosos, especialmente se debilitados. A dose inicial tem de ser menor do que a habitual.



LABORATÓRIO

Em casos raros, pode provocar trombocitopenia reversível com a suspensão do medicamento.



PRECAUÇÕES

1. A metadona pode causar dependência química. Portanto, cuidado especial em pacientes com dor crônica, que precisam fazer uso prolongado desse medicamento.
2. Deve ser usada com cuidado em pacientes que estejam utilizando outras drogas depressoras do SNC devido ao risco de depressão respiratória.
3. Utilizar com restrições em pacientes portadores de DPBOC pelo risco de depressão respiratória.
4. Cuidado especial em paciente com lesão craniana associada a aumento da PIC, pois a metadona pode agravar esses quadros, mascarando o curso da doença.
5. Em caso de uso prolongado da metadona, fazer uma retirada lenta e gradual para minimizar o risco de síndrome de abstinência.
6. A metadona, por ser um medicamento depressor do SNC, pode prejudicar o desempenho motor e psíquico, acarretando prejuízo em tarefas como dirigir veículos e operar máquinas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Connor PG. Treating Opioid Dependence – New Data and New Opportunities. N Engl J Med 2000; 343: 1332-1334.
2. Johnson RE et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. N Engl J of Med 2000; 343: 1290-1297.

3. Stimmel B, Reese TV, Johnson RE, Strain EC, Bigelow GE, O'Connor PG. Treating Opioid Dependence. *N Engl J Med* 2001; 344: 530-531.
4. Krantz MJ, Mehler PS. Treating Opioid Dependence: Growing Implications for Primary Care. *Arch Intern Med* 2004; 164: 277-288.
5. Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: a review. *Pain*, 1993; 52: 137-147.
6. De Petrillo BP, Rice MJ. Methadone dosing and pregnancy: impact on program compliance. *The Intern J of the Addic* 1995; 30: 207-217.
7. Rosen ST, Johnson LH. Children of methadone-maintained mothers: follow-up to 18 months of age. *The Journal of Pediatrics* 1982; 101: 192-196.
8. Wittman BJ, Segal S. A comparison of single and split-dose methadone administration on the fetus: ultrasound evaluation. *Int J Addict* 1991; 26: 213-218.



METILFENIDATO

RITALINA (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos sulcados de 10 mg.

RITALINA LA (Lab. Novartis)

- Caixas com 30 cápsulas de 20, 30 e 40 mg.

CONCERTA (Lab. Janssen-Cilag)

- Caixas com 30 comprimidos de 18 ou 36 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O metilfenidato é um estimulante do SNC, derivado da piperidina e estruturalmente similar à anfetamina. Sua absorção por via oral é rápida e praticamente total, sendo alterada pela ingestão de alimentos na velocidade, mas não na quantidade absorvida. O pico plasmático ocorre em torno de 2 horas após a administração. Da mesma forma, sua meia-vida é de cerca de 2 horas. Após a absorção, o metilfenidato sofre amplo metabolismo de primeira passagem. A metabolização se dá pelo sistema microssomal hepático. Em um período de 48 a 96 horas, ao redor de 97% da droga são excretados pela urina, e 3%, pelas fezes. A porcentagem de metilfenidato que se liga a proteínas plasmáticas é baixa (em torno de 15%), cruzando rapidamente a barreira hematoencefálica. Os efeitos no comportamento aparecem durante a absorção do fármaco e duram de 1 a 4 horas.¹

No tratamento do TDAH em crianças, a dose ideal fica ao redor de 0,3 a 0,7 mg/kg/dose administrada 2 a 3 vezes ao dia, ou seja, 0,9 a 2,1 mg/kg/dia. Geralmente, começa-se com 5 mg, 1 ou 2

vezes ao dia, aumentando-se em 5 a 10 mg por semana até uma dose que costuma ser igual a 1,2 mg/kg/dia². A dose-padrão para adultos é de 30 a 40 mg/dia, podendo ser aumentada até 60 mg/dia em 2 a 3 tomadas, preferencialmente 30 minutos depois das refeições. Para adultos não há uma recomendação de dose máxima; porém, parece não haver vantagens em se aumentar a dose acima de 1 mg/kg/dia.³

Recomenda-se administrar a última dose até as 18 horas para evitar insônia; entretanto, em casos que a pessoa não apresente esse sintoma colateral, o uso do fármaco deve ser feito conforme a necessidade do paciente. Em adultos, a necessidade de fazer uso da medicação após as 18 horas não é incomum.⁴

A posologia dividida em várias tomadas tem sido umas das causas de baixa adesão ao tratamento. Em decorrência da necessidade de simplificar a posologia diária de metilfenidato, foi lançada, em 1984, a Ritalina SR (Slow Release) ou CR (Controlled Release). Essa apresentação não se mostrou eficaz devido à sua liberação linear ao longo do dia, que parece levar a um fenômeno de tolerância aguda ou taquifilaxia.⁵ Sabe-se hoje que há necessidade de dose inicial maior, de manutenção e de maior dose também à tarde (liberação bimodal). Novas formulações têm sido lançadas no mercado, a Ritalina[®] LA e o Concerta[®], com esse tipo de liberação.

O comprimido de Concerta[®] foi concebido para que uma única administração pela manhã liberasse metilfenidato em 2 fases: uma inicial, de liberação imediata de metilfenidato, do revestimento externo do comprimido, proporcionando rápida concentração plasmática máxima, seguida por liberação osmoticamente controlada de metilfenidato, do núcleo do comprimido. Os comprimidos contêm um orifício perfurado a laser, para a liberação do fármaco. Aproximadamente 22% do medicamento concentram-se no revestimento externo, de liberação rápida logo após a ingestão do comprimido. O restante do metilfenidato está contido no núcleo do comprimido, sendo lentamente liberado durante 12 horas. Os comprimidos de Concerta[®] devem ser ingeridos inteiros, com a ajuda de líquidos, e não devem ser mastigados, divididos ou amassados.⁶

A dose recomendada é de 18 a 54 mg/dia pela manhã com ajustes semanais.

O comprimido de Ritalina LA[®] (Long Action), cuja formulação utiliza um sistema de absorção esferoidal do medicamento por via oral, permitindo

que 50% da droga (formulada como grânulos de liberação imediata) sejam imediatamente liberados, por esse meio, fornecendo um rápido início da ação do medicamento e sendo 50% (formulada como grânulos entéricos revestidos de liberação prolongada) liberados 4 horas depois da administração, permitindo uma única tomada diária⁷.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O metilfenidato inibe a recaptação da dopamina e da noradrenalina, aumentando a concentração destes dois neurotransmissores na fenda sináptica. Também é um liberador de dopamina dos neurônios pré-sinápticos, mecanismo que a diferencia dos antidepressivos em termos de rapidez do início dos efeitos e de potência das drogas. Exerce ainda algum bloqueio sobre a enzima MAO. O resultado é uma estimulação de várias regiões do SNC e, em particular, do sistema reticular ativador ascendente, provocando ativação do córtex e aumento do nível de alerta.⁸

Aparentemente, no transtorno de déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), existe uma desregulação central do sistema catecolaminérgico, envolvendo a adrenalina, a noradrenalina e a dopamina, interferindo na percepção dos estímulos externos, no processamento de informações e na atividade motora.⁹

Algumas áreas do estriado estariam relacionadas com a modulação da percepção sensorial cuja inibição no TDAH seria deficitária. Foi observada uma redução no fluxo sanguíneo em nível do estriado em pacientes com TDAH, a qual poderia ser revertida com o uso do metilfenidato.¹⁰



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: agitação, diminuição do apetite, euforia, insônia, nervosismo.

Menos comuns: abstinência, alopecia, angina, anorexia, arritmia, artralgia, câibras, cefaléia, convulsões, coreoatetose, *delirium*, dependência, depressão (na retirada), discinesia, dor abdominal, fadiga (na retirada), febre, hipertensão arterial, hiperatividade, hipertermia, irritabilidade, leucopenia, náuseas, palpitações, pesadelos, perda de peso, prurido, *rash* cutâneo, sonolência (na retirada), psicose, taquicardia, tiques, tremores, tontura, trombocitopenia, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- transtorno de déficit de atenção com hiperatividade em crianças, adolescentes e adultos.^{11,12}

Evidências incompletas:

- narcolepsia;¹³
- depressões refratárias (como adjuvante do tratamento);¹⁴
- depressões em pacientes com doença física (AIDS, neoplasias, doença vascular cerebral, doença cardíaca, Parkinson, etc.);¹⁵
- depressões em idosos nos quais há contra-indicações para outros antidepressivos.¹⁶



CONTRA-INDICAÇÕES

- Estados de ansiedade e tensão;
- agitação;
- discinesias, tiques, síndrome de Gilles de la Tourette;
- glaucoma;
- hipertireoidismo;
- arritmia cardíaca;
- *angina pectoris*;
- hipersensibilidade à droga;
- risco de abuso (em abusadores em potencial);
- crianças com menos de 6 anos de idade;
- psicoses.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação caracteriza-se por um quadro de hiperatividade simpática: hipertensão, taquicardia e hipertermia, podendo ser acompanhada, ainda, por psicose ou *delirium* com irritabilidade, idéias delirantes paranóides e comportamento violento. Podem ocorrer, ainda, convulsões do tipo grande mal.

Manejo

- Utilizar β -bloqueadores (propranolol).
- Tratar a hipertermia com resfriamento (banhos frios).
- Utilizar diazepam de 5 a 10 mg em caso de convulsões.

- Administrar antipsicóticos sedativos se houver *delirium*, pois é ao mesmo tempo um bloqueador α -adrenérgico e dopaminérgico.
- Adotar medidas gerais, como controle dos sinais vitais e de proteção ao paciente.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O metilfenidato é lipofílico: atravessa a barreira placentária. Existem informações controversas quanto ao seu potencial teratogênico. Enquanto não forem esclarecidas, seu uso deve ser evitado na gravidez (Categoria C do FDA).

Lactação

É secretado no leite materno. Seu uso deve ser suspenso durante a amamentação; caso contrário, o aleitamento materno deve ser interrompido.

Crianças

Pode ser administrado com segurança para crianças com mais de 6 anos de idade. Administrar a dose imediatamente antes das situações mais críticas para o aparecimento de dificuldades de atenção ou hiperatividade, como, por exemplo, antes de ir para a escola. É prudente descontinuar o medicamento de tempos em tempos (férias), pois não são bem conhecidos seus efeitos sobre o crescimento no longo prazo. Parece diminuir a produção do hormônio do crescimento durante o primeiro ano de utilização.

Idosos

É uma droga segura para o tratamento de idosos, mas as doses devem ser menores do que as habituais.



LABORATÓRIO

Durante o uso prolongado do metilfenidato, realizar periodicamente hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos e contagem de plaquetas. As anfetaminas podem elevar os níveis de corticosteróides, especialmente à noite, e, portanto, interferir em dosagens urinárias de esteróides.



PRECAUÇÕES

1. Os sintomas de nervosismo e insônia são mais comuns no início do tratamento.
2. Alertar o paciente e seus familiares para o risco de abuso da droga (especialmente em pacientes sob risco). Mesmo em abusadores e dependentes químicos, o metilfenidato é eficiente no controle do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade. Isso ocorre porque, cada vez mais, estudos têm observado que vários abusadores e dependentes de drogas possuem como diagnóstico primário o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. O abuso de drogas talvez seja uma forma que tais pacientes encontram – sem se darem conta – de se automedicar (ao fazerem uso de drogas, ficam menos desatentos).
3. Pode agravar quadros psicóticos, glaucoma, hipertensão, hipertireoidismo, problemas cardiovasculares, transtornos de ansiedade, transtornos convulsivos, tiques e discinesias. Avaliar o paciente previamente para verificar se o mesmo não é portador de um desses transtornos.
4. Monitorar cuidadosamente as cifras tensionais em pacientes hipertensos.
5. Monitorar o crescimento (peso e altura) em crianças que utilizarem por longos períodos e interromper a droga nos períodos de férias.
6. Verificar periodicamente a função cardíaca (hipertensão, arritmias) e a hepática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swanson JM, Volkow ND. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of stimulants: implications for the design of new treatments for ADHD. *Behav Brain Res* 2002; 130 (1-2): 73-8.
2. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B, Davies M, Clevenger W, Wu M, Arnold LE, Abikoff HB, Bukstein OG, Conners CK, Elliott GR, Hechtman L, Hinshaw SP, Hoza B, Jensen PS, Kraemer HC, March JS, Newcorn JH, Severe JB, Wells K, Wigal T. Impairment and deportment responses to different Methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (2): 180-7.
3. Sachdev PS, Trollor JN. How high a dose of stimulant medication in adult attention deficit hyperactivity disorder? *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 (4): 645-50.
4. Stein MA, Blondis TA, Schnitzler ER, O'Brien T, Fishkin J, Blackwell B, Szumowski E, Roizen NJ. Methylphenidate dosing: twice daily versus three times daily. *Pediatrics* 1996; 98 (4): 748-56.
5. Swanson J, Gupta S, Guinta D, e cols. Acute tolerance to methylphenidate in the treatment of attention deficit

hyperactivity disorder in children. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66(3):295-305.

6. Monografia do Concerta (2002). Colwood Healthworld. The Mitfords. Three Mile Cross, Reading, Berkshire RG7 1AT, UK.

7. Monografia da Ritalina LA (2003). Novartis, Adis International LTD, Rio de Janeiro.

8. Solanto MV. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav Brain Res* 1998; 94 (1): 127-52.

9. Plizka SR, Mccracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Amer Acad Child Adoles Psychiatry* 1996; 35 (3): 264-272.

10. Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *Atten Disord* 2002; 6: S31-43.

11. Schachter HM, Pham B, King J, Langford S, Moher D. How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ* 2001; 165 (11): 1475-88.

12. Faraone SV, Spencer T, Aleardi M, Pagano C, Biederman J. Meta-analysis of the efficacy of methylphenidate for treating adult attention-deficit hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24 (1): 24-9.

13. Mitler MM, Shafor R, Hajdukovich R, Timms RM, Browman Treatment of narcolepsy: objective studies on methylphenidate, pemoline, and protriptyline. *Sleep* 1986; 9 (1): 260-4.

14. Schweitzer I, Tuckwell V, Johnson G. A review of the use of augmentation therapy for the treatment of resistant depression: implications for the clinician. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31(3): 340-52.

15. White JC, Christensen JF, Singer CM. Methylphenidate as a treatment for depression in acquired immunodeficiency syndrome: an n-of-1 trial. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(5): 153-156.

16. Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Relative lack of cognitive effects of methylphenidate in elderly male volunteers. *Psychopharmacology* 2003; 168 (4): 455-64.



MIANSERINA

TOLVON (Lab. Akso-Organon)

- Caixas com 20 comprimidos de 30 mg.

CLORIDRATO DE MIANSERINA (Lab. Hexal)

- Caixas com 20 comprimidos de 30 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A mianserina é um composto tetracíclico desenvolvido inicialmente para ser utilizado como an-

tialérgico, e cuja ação antidepressiva foi descoberta por acaso. Os estudos iniciais demonstraram uma eficácia no tratamento da depressão semelhante aos tricíclicos. Apresenta, entretanto, menos efeitos colaterais anticolinérgicos, menos efeitos sobre o sistema cardiocirculatório, além de ter ainda algum efeito sedativo. Por esse motivo, foi largamente utilizado na Europa para tratamento de depressão em pacientes idosos.¹⁻³

A mianserina é bem-absorvida por via oral, sofrendo metabolização no fígado. É excretada pela urina e pelas fezes. Sua meia-vida é de 7 a 9 dias. Em razão do seu perfil de efeitos colaterais, é inclusive mais segura do que os tricíclicos em superdose.

A eficácia da mianserina no tratamento da depressão foi comprovada em vários estudos clínicos em relação a placebo e em relação aos antidepressivos tricíclicos.⁴⁻⁷ Além do uso como antidepressivo, tem sido utilizada em pacientes que não respondem à fluoxetina em doses de 20 mg/dia. O acréscimo de mianserina, 60 mg/dia aumentou a resposta desses pacientes ao tratamento e foi bem-tolerada.⁸

Tem sido associada ainda ao tratamento da depressão com tricíclicos quando a resposta é insatisfatória.

Na sua administração, deve-se iniciar com 30 mg/dia e aumentar a dose gradualmente a cada 3 dias. A dose de manutenção é de 30 a 90 mg/dia. A droga pode ser administrada em doses divididas ou, preferencialmente, como dose única à noite, tendo em vista seu efeito benéfico sobre o sono.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A mianserina é um composto tetracíclico (é o único verdadeiro membro dessa classe de antidepressivos) e, em função dessa estrutura, possui um mecanismo de ação diverso dos tricíclicos, dos IMAOs e dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Como não possui a cadeia lateral básica dos tricíclicos, é destituída de efeitos anticolinérgicos. Praticamente não possui efeito sobre a recaptação de aminas biogênicas nem atividade simpaticomimética.

A principal ação da mianserina é a de ativação do sistema noradrenérgico. Essa ação ocorreria predominantemente pelo bloqueio cortical dos auto-receptores α -2 adrenérgicos (inibidores da liberação da noradrenalina). Esse bloqueio seria feito de forma estereo-seletiva pelo enantiômero

S(+) da mianserina que, em testes comportamentais, foi também o responsável pela ação antidepressiva.⁶ No entanto, não antagoniza a ação de agentes simpaticomiméticos e de drogas anti-hipertensivas bloqueadoras de neurônios adrenérgicos ou de receptores α -2 (clonidina, metildopa).

Além do efeito sobre os auto-receptores α -2-adrenérgicos, a mianserina age sobre outras classes de receptores:

- receptores serotoninérgicos: os efeitos da mianserina nas sinapses serotoninérgicas são complexos e apenas parcialmente compreendidos. Contudo, está claro que é um potente antagonista dos receptores 5-HT_{1c} e 5HT₂ e, em menor grau, dos receptores 5HT₃. Não possui qualquer efeito na recaptação da serotonina. A inibição dos receptores 5HT₂ está associada ao alívio de sintomas negativos da esquizofrenia e da depressão, assim como os de ansiedade. Acredita-se que o antagonismo dos receptores 5-HT₃ seja responsável pela melhora dos sintomas psicóticos e de ansiedade;
- receptores histaminérgicos: a mianserina é um fraco antagonista dos receptores periféricos H₁ (mas não dos H₂). Ela também inibe os receptores centrais H₁, e isso pode explicar seus efeitos benéficos sobre o sono (atividade sedativa).

Em pacientes idosos, os parâmetros farmacocinéticos são semelhantes aos parâmetros de indivíduos adultos. Como no caso dos tricíclicos, a co-administração de neurolépticos aumenta os níveis séricos da mianserina nessa faixa de idade. Parece ainda haver uma relação entre os níveis séricos e a resposta clínica: os pacientes que melhoraram tinham níveis séricos mais elevados.³



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, fadiga, sedação, sonolência, tonturas.

Menos comuns: abstinência, agranulocitose, alteração da função hepática, artralgia, aumento de peso, constipação, convulsão, edema, ganho de peso, ginecomastia, granulocitopenia, hepatotoxicidade, hiperglicemia, hipotensão postural, icterícia, insônia, redução do limiar convulsivante, tremores, virada maníaca, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior.⁴⁻⁷

Evidências incompletas:

- esquizofrenia (sintomatologia negativa);
- em pacientes que não respondem à fluoxetina isoladamente;⁸
- dor somatoforme.



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Diabetes melito;
- insuficiência renal, cardíaca e hepática;
- glaucoma de ângulo estreito;
- hipertrofia prostática;
- gravidez;
- amamentação.



INTOXICAÇÃO

O efeito mais freqüente é a sedação prolongada. Menos freqüentemente podem ocorrer arritmias cardíacas, convulsões, hipotensão grave e depressão respiratória.

Manejo

Não há antídoto específico. Faz-se lavagem gástrica se a ingestão for recente, terapia sintomática e suporte das funções vitais.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Embora experimentos animais indiquem que a mianserina não causa malformação nem é excretada no leite, os riscos/benefícios para o feto ou recém-nascido, bem como a falta de estudos com essa droga tanto na gravidez como na lactação, devem ser analisados antes de seu uso nesse período.

Crianças

Poucos estudos com a mianserina têm sido conduzidos com crianças e adolescentes deprimidos.

Idosos

A mianserina tem sido utilizada em pacientes idosos, pela sua boa tolerabilidade e baixa incidência de efeitos anticolinérgicos. Além disso, parece que os parâmetros farmacocinéticos não se alteram em idosos. Um estudo controlado com 150 pacientes idosos deprimidos comparou a mianserina com a fluvoxamina. A eficácia e a tolerabilidade foram semelhantes, não sendo observadas alterações nos parâmetros biológicos de ambos os medicamentos.⁹ Um outro estudo com 336 pacientes idosos, portadores de depressão e eventualmente demência em grau leve, comparou a mianserina em doses de 30 a 60 mg/dia com citalopram em doses de 20 a 40 mg/dia durante 12 semanas e concluiu serem a eficácia e a tolerabilidade de ambas as drogas, semelhantes. Os efeitos mais comuns foram sonolência e fadiga.¹⁰

Ao administrar a mianserina para idosos, deve-se iniciar com doses que não excedam 30 mg/dia e ir aumentando lentamente. Devido à baixa cardiotoxicidade, a mianserina tem sido usada em pacientes com doença cardíaca isquêmica, não sendo contra-indicada em pacientes idosos com graus leves de insuficiência cardíaca. Parece, contudo, que esse grupo etário estaria vulnerável a um efeito colateral raro, mas potencialmente letal, que ocorre com o uso da mianserina: agranulocitose. É recomendável, portanto, o controle hematológico nessa faixa etária.



LABORATÓRIO

Não há informações sobre os níveis séricos considerados terapêuticos. Entretanto, em idosos, observou-se uma relação entre eficácia e níveis séricos: a eficácia foi maior com níveis séricos mais elevados.³



PRECAUÇÕES

1. A mianserina parece causar maior incidência de supressão da medula óssea que os outros antidepressivos. Embora esse fato não esteja bem-establishado, recomenda-se hemogramas de controle se houver febre e outros sinais de infecção. Esse efeito colateral ocorre, em geral, após 4 a 6 semanas de tratamento, sendo que a descontinuação da droga reverte o quadro.
2. Por causar sedação, pode haver diminuição dos reflexos nos primeiros dias de tratamento. O paciente deve ser orientado a não dirigir ou operar máquinas perigosas.
3. A mianserina, como outros antidepressivos, pode precipitar a ocorrência de hipomania ou mania em pessoas suscetíveis. Nesses casos, o tratamento deverá ser interrompido e, então, ser introduzida uma droga estabilizadora do humor.
4. O tratamento deve ser suspenso na vigência de icterícia ou convulsões.
5. Pacientes portadores de diabetes, insuficiência cardíaca, renal ou hepática devem tomar as precauções habituais, devendo ser mantida sob controle a posologia de qualquer terapêutica concomitante.
6. Pacientes portadores de glaucoma ou hipertrofia prostática devem ser monitorados, ainda que não sejam esperados efeitos anticolinérgicos com o uso de mianserina.
7. Evitar a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento, visto que esse fármaco potencializa a ação depressiva do álcool no SNC.
8. A mianserina não deve ser administrada simultaneamente ou até 2 semanas após a interrupção de tratamento com IMAOs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Mianserin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1978; 16 (4): 273-301.
2. Pinder RM. Adrenoreceptor interactions of the enantiomers and metabolites of mianserin: are they responsible for the antidepressant effect? *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1985; 320: 1-9.
3. Leinonen E, Koponen H, Lepola U. Serum mianserin and ageing. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18 (5): 833-45.
4. Pichot P, Dreyfus JF, Pull C. A double-blind multi-centre trial comparing mianserin with imipramine. *Brit J Clin Pharmacol* 1978; 5: 87s-90s.
5. Carman JS, Ahdieh H, Wyatt-Knowles E, Warga E, Panagides J. A controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients. *Psychopharmacol Bull* 1991; 27 (2): 135-9.
6. Pinder RM, Blum A, Stulemeijer SM, Barres M, Molczadzki M, Rigaud A, Charbaut J, Israel L, Kammerer T.A double-blind multicentre trial comparing the efficacy and side-effects of mianserin and chlorimipramine in depressed in- and outpatients. *Int Pharmacopsychiatry* 1980; 15 (4): 218-27.
7. Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (11): 519-25.
8. Ferreri M, Laverne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103 (1): 66-72.

9. Phanjoo AL, Wonnacott S, Hodgson A. Double-blind comparative multicentre study of fluvoxamine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 (4): 295-305.

10. Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonca Lima C, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, Eglin M.A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 83 (6): 476-9.

11. Leinonen E, Koponen H, Lepola U. Serum mianserin and ageing. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1994; 18 (5): 833-45.



MIDAZOLAM

DORMIUM (Lab. União Química)

- Caixas com 5 ampolas de 3 mL/15 mg e de 5 mL/5 mg.

DORMONID (Lab. Roche)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 7,5 e 15 mg;
- caixas com 5 ampolas de 3 mL/15 mg, 5 mL/5 mg e de 10 mL/50 mg;

DORMIRE (Lab. Cristália)

- Caixas com 20 comprimidos de 15 mg;
- caixas com 5 ampolas de 3 mL/15 mg, 5 mL/5 mg e 10 mL/50 mg;
- solução oral de midazolam: frasco com 120 mL, 2 mg/mL.

MALEATO DE MIDAZOLAM (Lab. Eurofarma)

- Caixa com 20 e 30 comprimidos de 15 mg.

MIDAZOLAM (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 5 ampolas de 5 mg/5 mL;
- caixas com 5 ampolas de 15 mg/3 mL;
- caixas com 5 ampolas de 50 mg/10 mL.

MIDAZOLAM (Lab. União Química)

- Caixas com 5 ampolas de 15 mg/3 mL.

MIDAZOLAM (Lab. Rambaxy)

- Caixas com 20 comprimidos de 7,5 mg;
- caixas com 20 e 30 comprimidos de 25 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O midazolam é um derivado 1,4-benzodiazepínico, com uma estrutura química única. Dependendo do pH ambiental (pH menor que 4), a droga pode produzir um sal altamente hidrossolúvel. Nessa situação, o nitrogênio básico na posição 2

do anel proporciona a formação de sais hidrossolúveis com os ácidos, o que possibilita seu uso como solução injetável. Pode ainda existir sob a forma de um anel benzodiazepínico fechado lipofílico quando o pH é maior que 4. Quando ingerido por via oral, induz o sono em poucos minutos (15 a 20 minutos).¹

Após a administração oral ou intramuscular, a absorção é muito rápida, sendo também rapidamente excretado. A meia-vida está entre 90 e 150 minutos – 2 horas em média. Sua biodisponibilidade é de mais de 90%, sendo metabolizado no fígado, já na primeira passagem. Cerca de 60 a 70% da dose é eliminada por via renal. Existe uma boa correlação entre os níveis séricos e os efeitos clínicos, indicando uma resposta rápida, porém breve.¹

A eficácia do midazolam como hipnótico está bem-establishada, sendo utilizado tanto na insônia primária como secundária. É preferido principalmente para o tratamento de pacientes com insônia que tenham dificuldade para adormecer, ou administrado no meio da noite para os que têm dificuldades com o sono na segunda metade da noite. Não provoca nenhum efeito como ressaca no dia seguinte. Aparentemente não desenvolve tolerância, e o sono em princípio melhora de qualidade mesmo após a retirada do medicamento, razão pela qual recomenda-se usá-lo em pacientes com insônia crônica pelo prazo máximo de 30 a 90 dias.²⁻⁴

É utilizado rotineiramente em procedimentos médicos como ventilação mecânica, endoscopias e outras pequenas cirurgias, em cirurgias odontológicas, tanto em adultos como em crianças, permitindo o uso de menores quantidades de anestésicos. Em indivíduos jovens, entretanto, o início e a duração de ação são menos previsíveis, razão que inibe seu uso, pelo menos em parte, como agente indutor nessa faixa etária. Em cirurgias maiores, o midazolam é uma alternativa para a indução da anestesia. Entre as suas vantagens estão: a não-interferência nas funções cardiocirculatórias ou em depressão respiratória transitória leve e transitória, por produzir raramente irritação nas veias, e o fato de possuir uma ação de curta duração. O midazolam administrado oralmente até 10 minutos antes de um procedimento cirúrgico produz significativa amnésia anterograda.⁵⁻⁷

É uma boa escolha para o tratamento de estado de mal epilético convulsivo, utilizado em infusão contínua, no estado de mal-epilético.⁸ No controle do estado de mal epilético refratário em crianças, uma metanálise verificou eficácia seme-

lhante á de drogas como tiopental, pentobarbital ou isoflurano e eficácia superior à do diazepam.⁹

Como indutor do sono, a dose oral usual para adultos é de meio ou 1 comprimido de 15 mg. Ingerido na segunda metade da noite, nos quadros de insônia terminal, pode garantir ao redor de 4 horas adicionais de sono sem comprometimento maior do desempenho no dia seguinte.⁴ Na pré-medicação, deve ser administrado 1 comprimido de 15 mg, 30 a 60 minutos antes do procedimento. Na via parenteral, é usado como pré-medicação em procedimentos diagnósticos, cirúrgicos, em ventilação mecânica e na manutenção da anestesia. Na administração intravenosa, a dose inicial é de 2,5 mg, 5 a 10 minutos antes do início do procedimento. Doses adicionais de 1 mg podem ser administradas quando necessário. Para administração IM, usa-se a droga isoladamente ou com anticolinérgicos e analgésicos em pacientes que apresentem dor antes da cirurgia. As crianças necessitam de doses proporcionalmente mais altas que os adultos em relação ao seu peso corporal (0,15 a 0,20 mg/kg de peso). Nessa faixa etária, deve ser administrado 20 a 30 minutos antes da indução anestésica.

Em um estudo randomizado duplo-cego, o midazolam na dose de 0,1 mg/kg I.M. foi comparado com diazepam 0,2 mg/kg e placebo como pré-medicação em pacientes que iriam se submeter a uma cirurgia urológica sob anestesia raquidiana. Os efeitos sedativos e ansiolíticos do midazolam foram evidentes 5 a 10 minutos depois da administração, atingindo o máximo depois de 30 a 90 minutos. Depois disso, foi observada uma rápida recuperação. Mais de 90% dos pacientes que receberam midazolam não se lembravam total ou parcialmente dos procedimentos na sala de indução da anestesia e dos que ocorreram na sala de cirurgia. Em poucos pacientes a profundidade do sono obtido com midazolam 0,1 mg/kg impediu a colaboração.⁵

Na retirada abrupta, em pessoas que estavam utilizando o midazolam de forma crônica, é possível que ocorram sintomas de abstinência que podem durar de poucas horas a 1 semana. Caracterizam-se por tremores, agitação, insônia, ansiedade, cefaléia, dificuldade de concentração e, mais raramente, sudorese, espasmos musculares e abdominais, alterações da sensopercepção, *delirium* e convulsões.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O midazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em local diferente.¹⁰

Trata-se de um derivado benzodiazepínico com potente ação hipnótica de curta duração. Tem ainda ação ansiolítica e miorelaxante. Produz dependência. Não interfere na qualidade do sono REM.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, amnésia anterógrada, ataxia, confusão, déficit de atenção, déficit de memória, disartria, insônia de rebote, relaxamento muscular, sedação, sonolência, tonturas, vertigens.

Menos comuns: dependência, depressão e parada respiratória (uso endovenoso), relaxamento muscular, inquietude, irritabilidade, sonambulismo.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia;¹⁻⁴
- sedação antes de procedimentos cirúrgicos ou diagnósticos;⁵
- indução e manutenção da anestesia;
- sedação prolongada em CTI;
- no controle do estado de mal epilético.^{8,9}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade aos benzodiazepínicos;
- *miastenia gravis*.



INTOXICAÇÃO

Adotar medidas gerais de apoio, como manter as vias respiratórias desobstruídas e monitorar a função cardíaca. Fazer a lavagem gástrica se o atendimento ocorrer imediatamente após a ingestão. Em intoxicações graves, usar o antagonista específico dos benzodiazepínicos, flumazenil (Lanexat), na dose inicial de 0,3 mg EV, com incrementos de 0,3 mg a cada 60 segundos até a reversão do coma.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

O midazolam não deve ser usado no primeiro trimestre da gravidez.

Lactação

Um estudo verificou a concentração de midazolam no leite materno em mães que, à noite, haviam ingerido 15 mg da droga na enfermaria durante 5 dias após o parto. Praticamente não foi possível detectar a droga no plasma, concluindo os autores que praticamente nenhum midazolam é transferido para o leite materno se a amamentação ocorrer após 4 horas da ingestão. A relação entre os níveis séricos e os níveis no leite foi de 0,15 em seis pares analisados.¹¹

Crianças

O midazolam é utilizado em crianças que vão se submeter a uma anestesia geral, podendo ser administrado oralmente. Existem relatos de administração por via retal em crianças de 2 a 7 anos, uma via sugerida para crianças que não colaboram ou muito ansiosas.¹² É importante levar em conta o fato de que o midazolam produz uma amnésia retrógrada.⁷

Idosos

O midazolam foi utilizado em procedimentos de endoscopia digestiva, na dose de 30 microgramas/kg/EV, em 60 pacientes idosos com média de idade de 84 anos. O tempo de duração da sedação foi de aproximadamente uma hora e meia. A sedação

foi bem-tolerada. Como efeito colateral, foi observada amnésia circunstancial na maioria dos pacientes que receberam midazolam.¹³

As doses do midazolam devem ser diminuídas no caso dos idosos, devendo-se monitorar as funções vitais.



LABORATÓRIO

A dosagem laboratorial não é utilizada rotineiramente. Os BZDs interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos por pelo menos 12 horas.
2. Recomenda-se cuidado ao administrar midazolam por via parenteral a pacientes idosos e/ou com insuficiência circulatória, respiratória e renal. Nessas situações, as doses devem ser diminuídas e individualizadas, devendo-se monitorar as funções vitais devido ao maior risco de depressão respiratória.
3. Após a administração parenteral de midazolam, o paciente não deve ser liberado do hospital antes de, pelo menos, 3 horas, sempre acompanhado por um responsável.
4. O uso endovenoso, particularmente em idosos, pode provocar depressão e parada respiratória. Com tais pacientes, é importante administrar lentamente a droga, tendo recursos para reanimação ao alcance.
5. Administrar de forma lenta e individualizada em pacientes com insuficiência circulatória, respiratória e renal.
6. O uso prolongado e em altas doses provoca dependência. São particularmente sensíveis pacientes alcoolistas, usuários de drogas ou com transtornos graves de personalidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 1985; 5 (3): 138-55.
2. Allen RP, Mendels J, Nevins DB, Chernik DA, Hoddes E. Efficacy without tolerance or rebound insomnia for midazolam and temazepam after use for one to three months. *J Clin Pharmacol* 1987; 27 (10): 768-75.

3. Kripke DF, Hauri P, Ancoli-Israel S, Roth T. Sleep evaluation in chronic insomniacs during 14-day use of flurazepam and midazolam. *Clin Psychopharmacol* 1990; 10 (4 Suppl): 325-435.

4. Roth T, Hauri P, Zorick F, Sateia M, Roehrs T, Kipp J. The effects of midazolam and temazepam on sleep and performance when administered in the middle of the night. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5 (2): 66-9.

5. Reinhart K, Dallinger-Stiller G, Dennhardt R, Heinemeyer G, Eylich K. Comparison of midazolam, diazepam and placebo i.m. as premedication for regional anaesthesia. A randomized double-blind study. *Br J Anaesth* 1985; 57 (3): 294-9.

6. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1471-7.

7. Kain ZN, Hofstadter MB, Mayes LC, Krivutza DM, Alexander G, Wang SM, Reznick JS. Midazolam: effects on amnesia and anxiety in children. *Anesthesiology* 2000; 93 (3): 676-84.

8. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002; 17 (2): 106-10.

9. Gilbert DL, Gartside PS, Glauser TA. Efficacy and mortality in treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus in children: a meta-analysis. *J Child Neurol* 1999; 14 (9): 602-9.

10. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. 1. ed. Cambridge University Press, 1997.

11. Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol*. 1990; 30 (6): 787-93.

12. Jensen B, Matsson L. Oral versus rectal midazolam as a pre-anaesthetic sedative in children receiving dental treatment under general anaesthesia. *Acta Paediatr* 2002; 91 (8): 920-5.

13. Christe C, Janssens JP, Armenian B, Herrmann F, Vogt N. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48 (11): 1398-403.



MILNACIPRANO
(CLORIDRATO DE)

IXEL® (Lab. Roche)

CLORIDRATO DE MILNACIPRANO

- Frascos com 14 e 28 cápsulas gelatinosas de 25 mg;
- frascos com 14 e 28 cápsulas gelatinosas de 50 mg.



FARMACOCINÉTICA
E MODO DE USAR

O milnaciprano é um inibidor não-seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN ou inibidor duplo).

O milnaciprano é bem absorvido após administração por via oral, com biodisponibilidade de 85%, sem influência da alimentação. A concentração plasmática máxima é alcançada por volta de 2 horas após a ingestão oral, atingindo um nível de 120 µg/mL após uma ingestão única de 50 mg. O aumento do nível plasmático é proporcional à dose até a concentração de 200 mg por dose. Após ingestões repetidas, o nível plasmático do estado de equilíbrio é atingido em 2 a 3 dias. A variação individual é mínima.

A taxa de ligação a proteínas plasmáticas do milnaciprano é baixa (13%) e insaturável. O volume de distribuição atinge aproximadamente 5 L/kg. A biotransformação é simples, limitando-se essencialmente à conjugação com ácido glicurônico. Não há produção de metabólito ativo. Sua meia-vida de eliminação plasmática tem cerca de 8 horas. A eliminação ocorre essencialmente por via urinária (90% da dose ingerida), com secreção tubular na forma inalterada. O *clearance* total é da ordem de 40 L/h. Após ingestões repetidas, é totalmente eliminado em 2 a 3 dias após a interrupção da ingestão.

A eficácia do milnaciprano está bem-establishada no tratamento da depressão maior, tanto na fase aguda como na prevenção de recorrências. Existem evidências, mas incompletas, de que possa ser eficaz no tratamento da bulimia nervosa e da depressão pós-AVC.

A dose recomendada é de 100 mg por dia, fracionada em duas administrações de 50 mg (1 cápsula), pela manhã e à noite, de preferência às refeições.^{1,2}



FARMACODINÂMICA
E MECANISMOS DE AÇÃO

Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, o milnaciprano não tem afinidade por receptores colinérgicos (muscarínicos), α1-adrenérgicos ou histaminérgicos H1. Também não tem afinidade por receptores dopaminérgicos D1 e D2 nem por receptores benzodiazepínicos e opiáceos.

Em ingestão repetida, dados pré-clínicos de segurança indicam o fígado como órgão-alvo em todas as espécies animais estudadas. Os primeiros efeitos tóxicos observados aparecem em doses elevadas, quando seus valores atingem cerca de 10 vezes o valor da dose terapêutica, sendo reversíveis.

Em humanos, a dose terapêutica e as concentrações plasmáticas do milnaciprano produzem, consistentemente, um nível de inibição de 50 a 90% da recaptação de noradrenalina e serotonina.^{3,4}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: vertigem, diaforese, ansiedade, calorões, disúria, insônia ou ansiedade no início do tratamento, vertigem, transpiração excessiva, ondas de calor e problemas urinários.

Menos comuns: náusea, vômitos, xerostomia, constipação, tremores e palpitações, síndrome serotoninérgica (em associação com outros medicamentos), elevação moderada de transaminases, eliminação da inibição psicomotora com risco de suicídio, ciclagem do humor, reativação de delírios, sintomas de ansiedade paroxística.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;⁵⁻⁷
- prevenção de recorrência da depressão.⁸

Evidências incompletas:

- bulimia nervosa;⁹
- depressão pós-AVC.¹⁰



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Hipersensibilidade à droga;
- lactação;
- menores de 15 anos;
- associação com inibidores não-seletivos da MAO (IMAOs), inibidores seletivos da MAO B, digitálicos e agonistas 5HT1D (sumatriptano).

Obs.: É conveniente aguardar um intervalo de pelo menos 15 dias entre a interrupção do tratamen-

to com um inibidor da MAO e a introdução de milnaciprano.

Relativas

- associação com adrenalina e noradrenalina por via parenteral, ou clonidina e compostos similares, digoxina e inibidores seletivos da MAO A;
- hipertrofia prostática;
- outros distúrbios gênito-urinários;
- gravidez;
- insuficiência renal;
- adenoma de próstata ou dificuldade para urinar;
- glaucoma;
- hipertensão arterial ou doença cardíaca.



INTOXICAÇÃO

Alguns casos de superdose foram observados com milnaciprano, sem nunca resultar em morte do paciente. Em doses elevadas, o efeito emético pode limitar consideravelmente o risco de superdose. Com a dose de 200 mg, os seguintes efeitos indesejáveis são freqüentemente observados (> 10%): náusea, diaforese e constipação. Com doses de 800 mg a 1 g, em monoterapia, os principais sintomas são: vômitos, distúrbios respiratórios (crises de apnéia) e taquicardia. Após doses maciças (1,9 a 2,8 g), em associação com outros fármacos (principalmente benzodiazepínicos), os seguintes sintomas adicionais ocorrem: sonolência, hiper-capnia e alterações da consciência. Toxicidade cardíaca não foi relatada.

Manejo

Não existe antídoto específico para o milnaciprano. O tratamento deve ser sintomático, com lavagem gástrica o mais rapidamente possível após sua ingestão. Monitoração médica deve ser mantida por no mínimo 24 horas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Deve ser evitado durante a gravidez e a lactação, pois trata-se de um medicamento de lançamento recente; logo, a segurança do seu uso durante a gestação ainda não foi comprovada. Estudos em animais evidenciaram a passagem de pequena quantidade de milnaciprano pela placenta. Atualmente, não há dados relevantes que demonstrem

efeitos teratogênicos ou tóxicos para o feto quando este é administrado durante a gravidez.

Como pequenas quantidades do milnaciprano são excretadas no leite materno, a amamentação é contra-indicada.

Idosos

Para pacientes com mais de 65 anos, os parâmetros farmacocinéticos do milnaciprano não são significativamente alterados. Convém, no entanto, levar em conta a alteração fisiológica, decorrente da idade e da função renal. As concentrações plasmáticas podem alcançar níveis mais elevados que no adulto jovem, com doses equivalentes, em razão da redução do *clearance* renal.



LABORATÓRIO

Não há informações sobre possíveis influências do milnaciprano em exames de laboratório nem sobre a utilidade de realizar a dosagem de seus níveis séricos.



PRECAUÇÕES

1. Evitar o uso concomitante de álcool.
2. Com o retardo da eliminação do milnaciprano (que é essencialmente renal), ocorre aumento das concentrações plasmáticas, proporcional ao grau de alteração da função renal. Em pacientes com insuficiência renal, a posologia deve ser reduzida em razão do prolongamento da meia-vida de eliminação. Recomenda-se reduzir a dose diária para 50 ou 25 mg de acordo com o grau de alteração da função renal. Nesse caso, utilizar cápsulas de 25 mg. Recomenda-se a seguinte adaptação posológica:

Clearance de creatinina (Clcr) (min/min) e posologia/24h

Clcr ³ > 60	50 mg × 2
60 > Clcr ³ > 30	25 mg × 2
30 > Clcr ³ 10	25 mg

3. Em pacientes hipertensos ou cardiopatas, recomenda-se reforçar a vigilância clínica, uma vez que o milnaciprano pode aumentar discretamente a frequência cardíaca.

4. Não se recomenda o uso do milnaciprano em pacientes com hipertrofia prostática ou outros distúrbios gênito-urinários.
5. Recomenda-se prudência ao se prescrever o milnaciprano para pacientes com glaucoma de ângulo aberto.
6. Pode reduzir a atenção necessária à execução de certas tarefas, como dirigir veículos ou operar máquinas, particularmente no início do tratamento.
7. Não há modificação significativa dos parâmetros farmacocinéticos do milnaciprano em pacientes com insuficiência hepática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Puozzo C, Leonard BE. Pharmacokinetics of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 Suppl 4: 15-27
2. Puozzo C, Panconi E, Deprez D. Pharmacology and pharmacokinetics of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl 1: S25-35.
3. Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12 (2): 99-108.
4. Higuchi H, Yoshida K, Takahashi H, Naito S, Kamata M, Ito K, Sato K, Tsukamoto K, Shimizu T, Nakanishi M, Hishikawa Y. Milnacipran plasma levels and antidepressant response in Japanese major depressive patients. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18 (4): 255-9.
5. Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (1): 78-86.
6. Bisslerbe JC. Clinical utility of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl 1: S43-50.
7. Morishita S, Arita S. The clinical use of milnacipran for depression. *Eur Psychiatry* 2003; 18 (1): 34-5.
8. Rouillon F, Warner B, Pezous N, Bisslerbe JC. Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12-month placebo-controlled study. Milnacipran recurrence prevention study group. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15 (3): 133-40.
9. El-Giamal N, de Zwaan M, Bailer U, Strnad A, Schussler P, Kasper S. Milnacipran in the treatment of bulimia nervosa: a report of 16 cases. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13 (2): 73-9.
10. Kimura M; Kanetani K; Imai R; Suzuki H; Isayama K; Endo S. Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (3): 121-5.



MIRTAZAPINA

MIRTAZAPINA – genérico (Lab. Novartis)

- Caixas com 28 comprimidos revestidos de 30 mg;
- caixas com 28 comprimidos revestidos de 45 mg.

REMERON (Lab. Akzo-Organon)

- Caixas com 14 e 28 comprimidos de 30 e 45 mg.

REMERON SolTab (Lab. Akzo-Organon)

- Caixas com 30 comprimidos de 15, 30 e 45 mg orodispersíveis.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A mirtazapina é um tetracíclico do grupo das piperazinoazepina com uma estrutura química semelhante à da mianserina. Foi introduzida nos Estados Unidos em 1996. É rapidamente absorvida no trato gastrointestinal após a administração oral, atingindo os níveis séricos máximos em até 2 horas. A presença de alimento no estômago não interfere em sua absorção. A meia-vida é de 20 a 40 horas (média de 21,5), e o estado de equilíbrio é alcançado em 4 a 6 dias. Circula no sangue ligada em 85% às proteínas plasmáticas de forma não-específica e reversível. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 50%. Idosos e mulheres tendem a apresentar níveis séricos mais elevados do que homens adultos e adultos jovens.¹⁻³

O metabolismo da mirtazapina se dá em nível hepático, e é linear em uma ampla gama de doses: de 15 a 80 mg. As isoenzimas relacionadas ao seu metabolismo são P450 1A2, 2C19, 2D6 e 3A4, as quais inibe minimamente, razão pela qual possui um perfil favorável de interações com outros fármacos.⁴ Inibidores dessas enzimas, como a fluoxetina e a paroxetina, podem elevar os níveis da mirtazapina (17 e 32% respectivamente), mas sem relevância clínica. A carbamazepina causa uma considerável diminuição de sua concentração sérica (60%). Nas doses usuais (15 a 45mg/dia), seus níveis séricos variam de 5 a 100 µg/L. Possui um metabólito ativo, a desmetilmirtazapina, que é até 3 a 4 vezes menos ativa do que o composto principal.²

A excreção da mirtazapina ocorre por meio da urina e das fezes. Praticamente 100% do medicamento são eliminados totalmente em 4 dias: 85% pela urina e 15% pelas fezes. Insuficiência hepática e insuficiência renal moderada podem reduzir em até 30% o *clearance* da mirtazapina; a

insuficiência renal grave pode reduzi-lo em até 50%.²

A eficácia da mirtazapina foi verificada no tratamento da depressão, mesmo no de depressões graves, tanto na fase aguda como na manutenção, tendo ainda sido testada no transtorno do pânico, na ansiedade generalizada e no transtorno do estresse pós-traumático, sendo favoráveis os primeiros resultados. Um ensaio aberto com um pequeno número de pacientes observou que seu efeito no transtorno obsessivo-compulsivo foi pequeno, tendo sido considerada ineficaz.

Ao prescrevê-la, recomenda-se iniciar com 15 mg por alguns dias e ir aumentando paulatinamente conforme a tolerância do paciente até a dose de manutenção, que é de 30 a 45mg em dose única à noite, em função de seus efeitos sedativos.³ Recentemente foi lançada a nova fórmula da mirtazapina (SolTab), que permite que seja dissolvida na língua em até 30 segundos com ou sem água. É importante lembrar, ao prescrevê-la, que, em doses baixas, os efeitos sedativos tendem a ser maiores, pois não são bloqueados pelos efeitos noradrenérgicos, que se manifestam de forma mais intensa com o uso de doses maiores. Não há necessidade de reduzir a dose para pacientes idosos, com disfunção hepática ou renal, mas os aumentos devem ser mais cautelosos. A retirada abrupta, após uso prolongado, pode causar náuseas, cefaléia e mal-estar.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A mirtazapina foi o primeiro antidepressivo NaSSA (*noradrenergic and serotonergic specific antidepressant*) a ser lançado mundialmente. Trata-se de um antidepressivo de ação dupla, com ação noradrenérgica e serotonérgica. Apresenta um perfil farmacológico *sui generis*, bastante distinto dos demais antidepressivos: é antagonista (bloqueia) dos auto-receptores α_2 -noradrenérgicos pré-sinápticos e dos α_2 -hetero-receptores serotonérgicos responsáveis pela regulação da liberação de NE e 5-HT na fenda sináptica. O bloqueio desses receptores diminui a inibição da liberação desses neurotransmissores. Como consequência, aumenta a liberação de NE e 5-HT na fenda sináptica, provocando um aumento simultâneo da transmissão serotonérgica e noradrenérgica.

Além disso, a mirtazapina bloqueia os receptores 5-HT₂ pós-sinápticos produzindo menos efeitos colaterais sexuais e insônia, e 5-HT₃, menos efeitos

gastrointestinais, como náuseas e vômitos. O bloqueio desses receptores está associado ainda com o aumento do sono profundo e com a atividade ansiolítica. Em função desse bloqueio seletivo, é estimulada apenas a transmissão serotoninérgica via 5-HT_{1A} (agonista 5-HT_{1A}), razão pela qual é considerada uma droga serotoninérgica específica (além de noradrenérgica).^{1,3}

Além desses efeitos, a mirtazapina é um potente antagonista de receptores H₁, o que explica seu efeito de provocar sonolência. O efeito sedativo e (conseqüentemente) a sedação diurna parecem ser maiores em doses baixas. Acredita-se que esses efeitos sejam em parte neutralizados por sua ação noradrenérgica nas doses terapêuticas usuais. Apresenta pequena afinidade por receptores D₁ e D₂, moderada afinidade por receptores muscarínicos e colinérgicos, não apresentando os efeitos cardiocirculatórios típicos dos tricíclicos.^{1,3} A mirtazapina não interfere na pressão arterial, não altera o ritmo cardíaco, sendo uma opção para a depressão pós-ênfarto de miocárdio, estando em andamento um ensaio clínico multicêntrico para avaliar melhor essa alternativa. Não interfere na função sexual, podendo ser uma opção quando essa reação adversa se torna um problema relevante.

A mirtazapina apresenta ainda uma ação de antagonista de receptores α 1-adrenérgicos periféricos, muito menor do que em nível central, podendo interferir nos músculos do trigono e do esfíncter vesical, e muito raramente provocar incontinência urinária noturna. Parece ainda inibir a secreção de cortisol, sem influenciar a secreção de prolactina e de hormônio do crescimento.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Mais comuns: aumento de apetite, boca seca, ganho de peso, sedação excessiva, sonolência.

Menos comuns: agitação, agranulocitose, alteração na função hepática, anemia aplástica, artralgias, aumento ou diminuição da libido, calorões, cefaléia, constipação, convulsões, dificuldades de acomodação visual, dificuldades na ejaculação, diminuição de peso, diminuição do apetite, dispêpsia, distonia, edema, exantema, fadiga, gosto amargo, hipotensão ortostática, impotência, inquietação, incontinência urinária noturna, insônia, náuseas, palpitação, retardo ejaculatório, sudorese, taquicardia, tremores, trombocitopenia, vertigem, virada maníaca.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;⁵⁻⁸
- depressão com sintomas de ansiedade;⁷
- no tratamento de manutenção de pacientes deprimidos, para prevenir recaídas.¹⁰

Evidências incompletas:

- distímia;
- transtorno de estresse pós-traumático;
- transtorno do pânico⁹;
- transtorno de ansiedade generalizada;
- depressão pós-menopausa.



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Hipersensibilidade ao medicamento.

Relativas

- obesidade;
- glaucoma de ângulo estreito;
- pressão intra-ocular elevada;
- hipertrofia de próstata;
- diabetes melito.



INTOXICAÇÃO

Em um estudo com 10 pacientes que ingeriram superdoses de até 315 mg de mirtazapina, o quadro clínico característico foi de sonolência excessiva transitória sem alterações clinicamente relevantes no ECG ou nos sinais vitais. Outros relatos de caso também indicam um perfil relativamente seguro desse medicamento.¹⁰ O tratamento do quadro de intoxicação consiste em lavagem gástrica, controle dos sinais vitais e medidas de apoio.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Os estudos envolvendo animais não demonstraram efeito teratogênico desse medicamento. A segurança de seu uso em grávidas não está estabelecida.

Lactação

Nos estudos envolvendo animais, a mirtazapina é excretada em pequenas quantidades no leite. O uso em mulheres que estejam amamentando é contra-indicado, pois não há dados sobre a excreção desse medicamento no leite humano.

Crianças

A eficácia e a segurança de seu uso em crianças não estão estabelecidas.

Idosos

As concentrações plasmáticas de mirtazapina tendem a ser mais elevadas em pacientes idosos. Essa diferença não requer ajuste de dose. O perfil de efeitos colaterais nessa faixa etária foi semelhante ao encontrado em adultos jovens. Entretanto, alguns efeitos colaterais ocorreram com maior incidência, como constipação intestinal, boca seca e tontura.¹⁰ É uma opção interessante em pacientes idosos.



LABORATÓRIO

A mirtazapina pode provocar aumento de TGO, TGP e γ -GT, e aspartase transferase, da alanina aminotransferase (ALT) e do colesterol. Pode ocorrer ainda depressão de medula óssea, geralmente reversível após a interrupção.



PRECAUÇÕES

1. A mirtazapina pode alterar a concentração e o estado de alerta devido a seus efeitos sedativos; portanto, deve-se evitar dirigir veículos e operar máquinas ou fazê-lo com maiores cuidados principalmente no período inicial do tratamento.
2. Em associação com álcool ou benzodiazepínicos, o comprometimento cognitivo (atenção, concentração, memória) e o motor aumentam.
3. Como foram relatados casos de agranulocitose durante o uso da mirtazapina, deve-se estar atento a sinais e sintomas de infecção, como dor de garganta, estomatite, febre e outros. Nesses casos, a droga deve ser imediatamente suspensa, devendo ser solicitado um hemograma. Uma abordagem mais cuidadosa é solicitar periodicamente hemogramas de controle.
4. Administrar com cuidado em pacientes com epilepsia, transtornos mentais orgânicos, hi-

potensão, insuficiência renal ou hepática e leucemia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeBoer TH. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl.4): 19-25.
2. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affective Disorders* 1998; 51: 267-285.
3. Delbressine LPC, Vos RME. The clinical relevance of preclinical data: mirtazapine, a model compound. *J Clin Psychophar* 1997; 17: 29-33.
4. Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone and mirtazapine. *Depress Anxiety* 1998; 7 (suppl1): 24-32.
5. Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs amitriptyline vs placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 191-196.
6. Bruijn JA, Moleman P, Mulder PGH, et al. A double-blind, fixed blood-level study comparing mirtazapine with imipramine in depressed in-patients. *Psychopharmacology* 1996; 127: 231-237.
7. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 123-127.
8. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, et al. Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *Clin Psychopharmacol*. 2001; 21 (4): 425-31.
9. Ribeiro L, Busnello JV, Kauer-Sant'Anna M, et al. Mirtazapine versus fluoxetine in the treatment of panic disorder. *Braz J Med Biol Res* 2001 34:1303-78.
10. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychophar* 1995; 10: 37-45.
11. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J; Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (10): 782-8.



MOCLOBEMIDA

AURORIX (LAB. Roche)

- Caixas com 30 comprimidos ranhurados de 100, 150 e 300 mg.

MOCLOBEMIDA – genérico (Lab. Hexal)

- Caixas com 30 comprimidos revestidos de 150 e 300 mg.

MOCLOBEMIDA – genérico (Lab. Apotex)

- Caixas com 30 comprimidos de 300 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A moclobemida é um inibidor reversível da enzima MAO-A (RIMA). Administrada por via oral, é rapidamente absorvida, atingindo o pico de concentração plasmática em menos de 1 hora. A ligação com proteínas plasmáticas é baixa: ao redor de 50%, e o volume de distribuição é de 1,2 L/kg. A meia-vida é de 1 a 2 horas, sendo quase que totalmente metabolizada em nível hepático. Como a enzima CYP2C19 é envolvida no seu metabolismo, medicamentos que a inibem, como o omeprazol, podem provocar elevação de seus níveis séricos. Parece que a moclobemida também é uma inibidora de CYP2C19, CYP2D6 e CYP1A2. Menos de 1% da droga é eliminado inalterado pela urina. O equilíbrio dos níveis séricos é atingido depois de 1 semana de uso.¹

O tratamento com moclobemida não requer período de adaptação. A troca por outro antidepressivo, ou o inverso, pode ser feita sem a necessidade de intervalos sem o uso de drogas, como está indicado para os IMAOs tradicionais, sendo que a dose plena pode ser administrada desde o primeiro dia.¹

A eficácia da moclobemida foi bem-estabelecida no tratamento da depressão maior, com uma eficácia semelhante à dos tricíclicos, assim como no tratamento da depressão bipolar e da distímia.^{2,3} Estudos de metanálise confirmam esses resultados. Tratamentos prévios com antidepressivos, entretanto, influenciam os resultados dos ensaios clínicos, reduzindo a eficácia das drogas.⁴ Na depressão bipolar, eventualmente provoca menos viradas maníacas que os tricíclicos.⁵ Parece ser um pouco menos efetiva que os antigos IMAOs irreversíveis, embora melhor tolerada.⁵ Já na fobia social, os resultados têm sido contraditórios.^{7,8}

No tratamento da depressão, pode-se começar com uma dose inicial de 300 mg/dia, podendo-se atingir até 600 mg/dia. A dose ideal para 75% dos pacientes é de 450 a 600 mg/dia, dividida em 3 tomadas. O habitual, entretanto, é dividir a dose diária em 2 tomadas. Doses maiores que 600 mg/dia (até 900 mg/dia) devem ser usadas somente em casos excepcionais, embora eventualmente possam ser úteis. Recomenda-se a retirada gradual do medicamento, pois foi relatada a ocorrência de síndrome de retirada, com sintomas semelhantes aos de um estado gripal.

Os pacientes devem ser orientados a ingerir o medicamento sempre após as refeições, pois a tira-

mina eventualmente presente nos alimentos já terá ocupado seus sítios de ligação com a MAO e já estará sendo metabolizada.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A moclobemida provoca uma inibição reversível e seletiva da MAO-A, o que a diferencia dos IMAOs tradicionais. Inibe predominantemente a MAO-A, deixando a MAO-B livre para metabolizar a tiramina ingerida, não havendo risco de crises hipertensivas. Por meio dessa inibição, aumenta o conteúdo de serotonina, noradrenalina e dopamina no cérebro, diminuindo os metabólitos desaminados desses neurotransmissores. Aumenta em particular a concentração de serotonina. O efeito sobre a MAO-A cessa rapidamente após a suspensão do medicamento.¹

A moclobemida é bem-tolerada, não apresentando efeitos colaterais anticolinérgicos, hipotensão postural ou ganho de peso, em geral associados com o uso de antidepressivos tricíclicos e com os IMAO irreversíveis, sendo também um medicamento bastante seguro em casos de superdose. Além disso, a moclobemida oferece uma vantagem adicional sobre os antigos IMAOs irreversíveis, de causar nenhuma ou apenas uma potencialização mínima da reposta pressora da tiramina contida na dieta (assim chamada reação do queijo).



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, desconforto gástrico, insônia, náuseas, sedação, sonolência, tonturas, vertigens.

Menos comuns: agitação, calafrios, ciclagem rápida, crises hipertensivas, confusão, constipação intestinal, diarreia, eritema, edema, fadiga, fraqueza, gosto amargo, insônia, palpitações, rash cutâneo, rubor, sonolência, sudorese, taquicardia, tremor, virada maníaca, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;²⁻⁴
- episódio depressivo do transtorno bipolar;⁵
- distímia.

Evidências incompletas:

- transtorno do pânico;
- fobia social (segunda escolha);^{7,8}
- fadiga crônica.⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Estados confusionais agudos;
- hipersensibilidade conhecida à droga;
- insuficiência hepática grave.

Relativas

- Pacientes deprimidos com excitação ou agitação como sintoma clínico predominante;
- cirurgias: não é necessária a interrupção da droga, já que esta possui meia-vida curta. Não devem ser usadas petidina ou aminas simpaticomiméticas na anestesia.



INTOXICAÇÃO

É um fármaco relativamente seguro. Em 3.900 pacientes que utilizaram a moclobemida, 18 tentaram o suicídio utilizando até 20 g da droga. Todos se recuperaram sem que permanecessem sinais de cardiotoxicidade ou hepatotoxicidade.¹⁰ Os sintomas observados foram: aumento da agitação, agressividade e alteração do comportamento.

Deve-se suspender a droga e monitorar as funções vitais. Carvão ativado é efetivo, ao contrário da lavagem gástrica, quando administrado imediatamente após a ingestão da droga, antes que a desintegração das cápsulas tenha ocorrido.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Deve-se seguir o princípio básico de não prescrever drogas no primeiro trimestre da gestação. Não existem experiências em humanos com a moclobemida. Portanto, não se recomenda seu uso nessa situação. Pequena quantidade desse medicamento passa para o leite materno (0,06% da dose). Avaliar o risco/benefício de amamentar e usar simultaneamente a moclobemida.

Crianças

Não há experiências com o uso da moclobemida em crianças.

Idosos

Não há necessidade de ajuste da dose nessa faixa da população: manter a dose inicial de 300 mg/dia. Foi comprovada sua eficácia no tratamento de pacientes idosos com depressão, sendo desprovida de cardiotoxicidade e apresentando efeitos anticolinérgicos mínimos.¹¹



LABORATÓRIO

Parece não influenciar as dosagens laboratoriais mais comuns, não alterando a TGO e a TGP.²

Não há informações sobre a relação entre níveis séricos e a eficácia clínica.



PRECAUÇÕES

1. Em pacientes depressivos com agitação psicomotora, deve-se associar um sedativo, como, por exemplo, um benzodiazepínico.
2. Pacientes hipertensos devem evitar alimentos ricos em tiraminas (ver precauções alimentares da tranilcipromina).
3. Observar as cifras tensionais em portadores de feocromocitoma e tireotóxicose devido ao risco de hipertensão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos. Aurorix® – Moclobemida. Dossiê Científico, 34 pp. São Paulo.
2. Versiani M, Nardi AE, Figueira ILV, Stabl M. Tolerability of moclobemide, a new reversible inhibitor of monoamine oxidase-A, compared with other antidepressants and placebo. *Acta Psych Scand* 1990; 82 (suppl 360): 24-28.
3. Angst J, Amrein R, Stabl M. Moclobemide and tricyclic antidepressants in severe depression: meta-analysis and prospective studies. *J Clin Psychopharmacol*. 1995; 15 (4 Suppl 2): 16S-23S.
4. Delini-Stula A, Mikkelsen H, Angst J. Therapeutic efficacy of antidepressants in agitated anxious depression – a meta-analysis of moclobemide studies. *J Affect Disord*. 1995 Oct 9; 35 (1-2): 21-30.
5. Muzina DJ, Calabrese JR. Recent placebo-controlled acute trials in bipolar depression: focus on methodology. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2003; 6 (3): 285-91.
6. Lotufo-Neto F, Trivedi M, Thase ME. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*. 1999; 20 (3): 226-47.
7. Versiani M, Nardi AE, Mundin FD e cols. Pharmacotherapy of social phobia. A controlled study with moclobemide and phenelzine. *Brit J Psychiatry* 1992; 61: 353-360.

8. Schneier FR, Goetz D, Campeas R e cols. Placebo-controlled trial of moclobemide in social phobia. *Brit J Psychiatry* 1998; 172: 70-77.

9. Hickie IB, Wilson AJ, Wright JM, Bennett BK, Wakefield D, Lloyd AR. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (9): 643-8.

10. Beaumont G, Hetzel W. Patients at risk of suicide and overdose. *Psychopharmacol* 1992; 106: S123-S127.

11. Amrein R, Stabl M, Henauer S. e cols. Efficacy and tolerability of moclobemide in comparison with placebo, tricyclic antidepressants, and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly depressed patients: a clinical overview. *Can. J. Psychiatry* 1997; 42 : 1043-1050.



NALTREXONA

REVIA (Lab. Cristália)

- Frascos com 30 comprimidos de 50 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A naltrexona, sintetizada em 1963, é um congêner sintético da oximorfona, sendo um antagonista opióide puro, sem propriedade agonista. É rapidamente absorvida após dose única oral de 50 mg, com taxa de absorção em torno de 96%. Aproximadamente 21% do medicamento circula ligados às proteínas plasmáticas. A metabolização hepática se dá principalmente por redução e glicuronidação, alcançando o pico plasmático em 1 hora e com meia-vida de 24 horas. A excreção é predominantemente renal.

A eficácia da naltrexona no tratamento do alcoolismo foi constatada em diversos ensaios clínicos e requer uso contínuo por pelo menos 12 semanas.¹⁻⁵ Um estudo duplo-cego de 12 semanas envolvendo 70 pacientes alcoolistas demonstrou que a compulsão para beber foi diminuída, e quando houve ingestão de álcool, a quantidade total consumida foi menor no grupo que usava naltrexona.⁴ O tratamento de manutenção dependerá da avaliação periódica da resposta ao fármaco, podendo ser necessário ajuste de dose. A eficácia da naltrexona para o tratamento do alcoolismo em longo prazo é desconhecida. Ela é utilizada usualmente em combinação com técnicas psicoterápicas diversas.⁶⁻⁹

A naltrexona também é empregada na terapia de manutenção para dependentes de opióides após

a desintoxicação: heroína – 7 dias; metadona e outros compostos de longa ação – 10 a 14 dias.

Utilizada em doses de 150 mg, mantém seu efeito por 72 horas, podendo então ser administrada a cada 3 dias com a finalidade de tratar a dependência de opióides após a completa desintoxicação. No tratamento do alcoolismo, deve ser administrada por via oral na dose de 50 mg/dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A naltrexona é um antagonista opióide puro que age bloqueando a euforia e os demais efeitos dos opióides endógenos. Quanto ao mecanismo de ação, caracteriza-se por bloqueio da liberação de opióides endógenos que estão classicamente envolvidos com a via de prazer e recompensa. Age predominantemente no sistema mesolímbico dopaminérgico por via indireta. Portanto, ao bloquear os efeitos dos opióides endógenos que supostamente podem ser liberados pelo álcool, a droga torna o hábito de beber menos prazeroso.¹⁰ Os pacientes costumam relatar que, após beber, não se sentem estimulados a continuar bebendo e ainda referem aparecimento de sedação com a ingestão de naltrexona de 50 mg ao dia.¹

A naltrexona, no tratamento do alcoolismo, é vista como um medicamento que age basicamente evitando que um lapso (uso eventual de álcool) se torne uma recaída (retorno aos padrões de dependência anteriores) possivelmente por agir sobre o reforço positivo da ingestão inicial de álcool.¹¹⁻¹⁴

Esse medicamento necessita, para sua eficácia, de uma boa adesão do paciente ao tratamento e, portanto, do uso contínuo do fármaco.⁴



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, náuseas, síndrome de abstinência a opióides (em dependentes ativos), tontura.

Menos comuns: artralgia, anorexia, ansiedade, depressão, dor abdominal, dores musculares, ejaculação retardada, fadiga, insuficiência hepática, insônia, ideação suicida, perda de cabelo, perda de peso, trombocitopenia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- alcoolismo¹⁻⁵.

Evidências incompletas:

- terapia de manutenção de dependentes de opióides após a desintoxicação.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Reação alérgica;
- uso concomitante de opióides;
- insuficiência hepática ou hepatite aguda.



INTOXICAÇÃO

A observação de seres humanos que ingeriram doses acima de 800 mg ao dia por 1 semana não revelou alterações significativas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Durante a gravidez, deve-se evitar essa droga, pois estudos animais demonstraram seu potencial teratogênico. Não há estudos envolvendo o ser humano (Categoria C do FDA).

Lactação

A presença da naltrexona no leite materno é desconhecida. Deve-se, portanto, evitar a amamentação durante seu uso ou suspender o tratamento durante a amamentação.

Crianças

A eficácia e a segurança de seu uso em crianças e adolescentes abaixo dos 18 anos não estão estabelecidas. Logo, deve ser evitada.

Idosos

Desde que saudáveis, não há precaução a ser tomada.



LABORATÓRIO

Há a necessidade de verificação periódica de provas de função hepática, que podem se alterar durante o uso de naltrexona.

Em longo prazo, o uso de doses elevadas poderá levar ao aumento de TGP e TGO em 20% dos pacientes.



PRECAUÇÕES

1. Como pode causar fadiga, pode ser necessária a restrição de atividades que exijam reflexos intactos, como, por exemplo, operar máquinas perigosas.
2. Esse medicamento, quando usado para tratar a dependência a opióides, deve ser iniciado após a desintoxicação completa, pois pode levar a uma síndrome de abstinência devido ao seu efeito como antagonista.
3. Quando utilizada para tratar o alcoolismo, deve-se monitorar a função hepática antes e durante o tratamento, evitando seu uso quando houver insuficiência hepática e usando com cautela com hepatopatias de menor gravidade. A naltrexona, por si só, pode elevar as provas de função hepática, especialmente quando usada em doses elevadas.
4. Preferencialmente, deve-se iniciar esse medicamento após avaliação hepática e uma certa estabilização dos parâmetros laboratoriais, caso alterados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 876-880.
2. Ciraulo, AM, Alpert N, Franko MT. Naltrexone for the treatment of alcoholism. Am Fam Physician 1997; 56: 803-806.
3. O'Malley SS, Croop RS, Wroblewski JM e cols. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence: a combined analysis of two trials. Psychiatry Annals 1995; 25:681-688.
4. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS e cols. Naltrexone and alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1997; 54: 737-742.
5. O'Malley SS, Rounsaville BJ, Farren C, Namkoong K, Wu R, Robinson J, O'Connor PG. Initial and maintenance naltrexone treatment for alcohol dependence using primary care vs specialty care: a nested sequence of 3 randomized trials. Arch Intern Med 2003; 163: 1695-704.
6. Bohn MJ, Kranzler HR, Beazoglou D e cols. Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking. Results of a small clinical trial. Am J Addict 1994; 3: 91-99.

7. O'Malley SS, Jaffe JA, Chang G, e cols. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 881-887.

8. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G e cols. Six-month follow-up of naltrexone and psychotherapy for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 217-224.

9. Balldin J, Berglund M, Borg S, Mansson M, Bendtsen P, Franck J, Gustafsson L, Halldin J, Nilsson LH, Stolt G, Willander A. A 6-month controlled naltrexone study: combined effect with cognitive behavioral therapy in outpatient treatment of alcohol dependence. Alcohol Clin Exp Res 2003; 27:1142-9.

10. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. Psychopharmacology 1997; 129: 99-111.

11. O'malley SS, Jaffe AJ, Rode S e cols. Experience of a "Slip" among alcoholics treated with naltrexone or placebo. Am J Psychiatry 1996; 153: 281-283.

12. Swift RM, Whelihan W, Kuznetsov O e cols. Naltrexone-induced alterations in human ethanol intoxication. Am J Psychiatry 1994; 151: 1463-1467.

13. Swift RM. Effect of naltrexone on human alcohol consumption. J Clin Psychiatry 1995; 56: 24-29.

14. Volpicelli JR, Watson NT, King AC e cols. Effect of naltrexone on alcohol "high" in alcoholics. Am J Psychiatry 1995; 152: 613-615.



NEFAZODONA

SERZONE (Lab. Bristol-Myers Squibb Brasil)

- Caixas com 14 comprimidos de 100 e 150 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A nefazodona entrou no mercado do EUA em 1995 com a vantagem de poucos efeitos secundários e ação rápida sobre a ansiedade e a insônia.

A nefazodona é totalmente absorvida após sua ingestão oral, e sua concentração plasmática máxima é atingida em 1 a 3 horas. Sua ligação às proteínas é superior a 99%. Devido ao intenso metabolismo de primeira passagem e à sua elevada taxa de ligação plasmática, sua biodisponibilidade é de aproximadamente 15 a 23%. A meia-vida varia de 2 a 4 horas, sendo dose-dependente (quanto maior a dose, maior a meia-vida). A nefazodona é metabolizada no fígado pelo CYP450 3A4, do qual também é um potente inibidor (interfere com o metabolismo de alprazolam e triazolam, terfenadina, astemizol, cisaprida, ciclosporina e carbamazepina), produzindo metabólitos ativos (hidróxi-nefazodona, triazolediona e m-CPP – a metilclorofenilpiperazina). A droga inibe os

citocromos CYP3A3/4 e é uma fraca inibidora dos citocromos CYP450 1A2, 2D6. O estado de equilíbrio é atingido em 3 dias após o início do tratamento ou o ajuste da dose. A nefazodona é 100% eliminada em 24 horas após sua suspensão. A farmacocinética da nefazodona não é significativamente alterada em pacientes com insuficiência renal ou com comprometimento hepático leve ou moderado.¹

A eficácia da nefazodona está bem-establishada no tratamento da fase aguda da depressão, mesmo entre pacientes graves e hospitalizados, bem como no tratamento de manutenção. Sua eficácia também tem sido verificada em outros quadros, como na fobia social, na ansiedade generalizada, entre outros; mas há necessidade de estudos controlados que tornem as evidências mais consistentes.

A dose inicial de nefazodona recomendada é de 100 mg 2 vezes ao dia, mas 50 mg 2 vezes ao dia podem ser mais bem-toleradas, especialmente por pessoas idosas. Para limitar o desenvolvimento de efeitos adversos, a dose deve ser lentamente aumentada em 100 a 200 mg por dia em intervalos não inferiores a uma semana. A dose ideal é de 300 a 600 mg por dia, dividida em duas tomadas. Foi demonstrado que doses inferiores a 300 mg/dia e superiores a 600 mg/dia não são mais efetivas do que placebo, havendo a possibilidade de a nefazodona ter uma janela terapêutica similar ao que ocorre com a nortriptilina. Entretanto, alguns estudos relatam que a nefazodona é eficaz quando tomada uma única vez ao dia, especialmente na hora de dormir. Pacientes geriátricos devem receber doses de aproximadamente dois terços das doses usuais não-geriátricas, com um máximo de 400 mg por dia.²

É conveniente que a retirada seja gradual. Existem relatos de síndromes de retirada.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A nefazodona tem efeitos antidepressivos e ansiolíticos comparáveis aos dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Além disso, melhora a continuidade do sono, tem pouco efeito sobre o desempenho sexual e sobre o peso. É um antagonista de receptores 5HT_{2A} e um inibidor fraco da recaptação da serotonina e noradrenalina. Seu antagonismo dos receptores 5HT_{2A} parece diminuir a ansiedade e a depressão. Tanto pela inibição da recaptação de serotonina, que eleva as

concentrações de serotonina sináptica, quanto pelo bloqueio dos receptores 5HT_{2A}, a nefazodona pode ativar seletivamente os receptores 5HT_{1A}, conferindo-lhes efeitos antidepressivos e ansiolíticos adicionais. Exerce fraco antagonismo dos receptores α 1-adrenérgicos, que predispõem alguns pacientes à hipotensão ortostática, mas não é suficientemente potente para produzir priapismo. Não exerce influência na atividade direta importante sobre receptores α -2 e β -2 adrenérgicos, colinérgicos, opióides, dopaminérgicos ou benzodiazepínicos.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: astenia, boca seca, sedação, sonolência, constipação, fraqueza, hipotensão postural, náuseas, tonturas.

Menos comuns: agitação, ansiedade, dispepsia, escotomas, cefaléia, hepatite, hepatotoxicidade, insônia, perdas de consciência, sedação, sintomas de abstinência após descontinuação, tremor.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;³
- terapia de manutenção da depressão.⁴

Evidências incompletas:

- depressão maior em pacientes com dependência de álcool;⁶
- depressão unipolar e bipolar em crianças e adolescentes;⁶
- transtorno do pânico;⁷
- transtorno de ansiedade generalizada;⁷
- fobia social;⁷
- transtorno de estresse pós-traumático;⁷
- transtorno disfórico pré-menstrual;⁷
- dor crônica;⁷
- jogo patológico;⁸
- sintomas extrapiramidais induzidos por neurolépticos.⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos antidepressivos fenilpiperazínicos.



INTOXICAÇÃO

A nefazodona apresenta relativa segurança quando tomada em superdose. Pacientes que tomaram doses superiores a 3.500 mg se recuperaram sem que ocorressem maiores problemas. Os sintomas mais importantes na superdose são a sonolência e os vômitos.

Manejo

Lavagem gástrica se a ingestão for recente. O tratamento deve ser sintomático, tomando-se cuidado diante de hipotensões graves e sedação excessiva.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A segurança do uso da nefazodona durante a gravidez ainda não foi devidamente estabelecida; porém, um estudo recente envolvendo 147 mulheres que utilizaram trazodona ou nefazodona não demonstrou que o uso desses medicamentos, durante o primeiro trimestre ou durante toda a gestação, estivesse associado a um maior número de malformações fetais, nascimento pré-termo, abortos espontâneos ou terapêuticos, peso anormal por ocasião do nascimento, em comparação a um grupo que usava outra classe de antidepressivos ou que usava drogas sabidamente não-teratogênicas.¹⁰

Lactação

Ainda não se sabe se a nefazodona é excretada no leite materno; assim, não se recomenda seu uso em lactantes.

Crianças

Testada em crianças e adolescentes com depressão unipolar e bipolar, mostrou-se efetiva e bem-tolerada.

Idosos

As doses para pacientes idosos devem ser menores, entre 100 e 400 mg/dia.

A droga deve ser iniciada com doses de 50 mg 2 vezes ao dia.



LABORATÓRIO

Não existe, aparentemente, uma relação linear entre as doses ingeridas por via oral e os níveis séri-

cos. Apesar de a nefazodona apresentar aparentemente uma janela terapêutica geralmente situada entre as doses de 300 e 500 mg, não há suportes até o momento da utilização de dosagens séricas com valor clínico.



PRECAUÇÕES

1. Alguns pacientes podem experimentar uma queda de pressão arterial que pode causar episódios de hipotensão arterial, devendo ser usada com cautela em pacientes cardiopatas, com história de AVC ou IAM, desidratação, hipovolemia ou que estejam usando anti-hipertensivos.
2. Não deve ser administrada junto com IMAOs.
3. Insuficiência renal grave (pode haver acúmulo de seus metabólitos).
4. Insuficiência hepática: a vida média da droga pode ser prolongada, devendo-se administrar doses bem mais baixas (50 a 100 mg/dia).
5. Como existem relatos de hepatotoxicidade/hepatite com o uso de nefazodona, convém realizar periodicamente provas de função hepática, especialmente a dosagem das enzimas TGO e TGP.¹¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DeVane CL, Grothe DR, Smith SL. Pharmacology of antidepressants: focus on nefazodone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 10-7.
2. Zajecka J, McEnany GW, Lusk KM. Antidepressant dosing and switching guidelines: focus on nefazodone. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 42-7.
3. Fontaine R, Ontiveros A, Elie R, et al. A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 234-41.
4. Baldwin DS, Hawley CJ, Mellors K; CN104-070 Study Group. A randomized, double-blind controlled comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of depression: safety, tolerability and efficacy in continuation phase treatment. *J Psychopharmacol* 2001; 15 (3): 161-5.
5. Roy-Byrne PP, Pages KP, Russo JE, et al. Nefazodone treatment of major depression in alcohol-dependent patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (2): 129-36.
6. Willens TE, Spencer TJ, Biederman J. Case study: nefazodone for juvenile mood disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (4): 481-485.
7. Schatzberg A. New indications for antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11):9-17.
8. Pallanti S, Baldini NR, Sood E, Hollander E. Nefazodone treatment of pathological gambling: a prospective open-label controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (11): 1034-9.

9. Wynchank D, Berk M. Efficacy of nefazodone in the treatment of neuroleptic induced extrapyramidal side effects: a double-blind randomised parallel group placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18 (4): 271-5.

10. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne, et. al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2003; 48 (2): 106-10.

11. Spigset O, Hagg S, Bate A. Hepatic injury and pancreatitis during treatment with serotonin reuptake inhibitors: data from the World Health Organization (WHO) database of adverse drug reactions. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18 (3): 157-61.



NICOTINA (ADESIVO)

NIQUITIN® (Lab. Glaxo)

- Caixas com 7 adesivos de 7, 14 e 21 mg.

NICOTINELL (Lab. Novartis)

- Caixas com 28 adesivos de 10,5, 35 e 52,5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Nesse medicamento, a nicotina é rapidamente absorvida através da pele para a circulação sistêmica. Em pacientes saudáveis, o perfil de absorção é caracterizado por um retardo inicial de 1 a 2 horas, seguido de um aumento progressivo até atingir um platô 8 a 10 horas após a colocação do adesivo. Após a remoção do adesivo, a concentração plasmática declina lentamente. Cerca de 10% da quantidade total de nicotina só é liberada da pele para a circulação sistêmica após a remoção do adesivo. A ligação da nicotina às proteínas plasmáticas é de 5%. É metabolizada no fígado, e seus principais metabólitos são a continina e a nicotina-1-N-óxido. Apenas uma pequena quantidade de nicotina é eliminada inalterada na urina.

Para reposição, a dose de 15 mg de nicotina por dia é preconizada como dose inicial; em fumantes graves (25 cigarros ou mais por dia), a dose inicial pode ser maior. No Brasil, estão disponíveis adesivos com 7, 14 e 21 mg de nicotina ativa, com utilização pelo prazo médio de 8 semanas, trocados diariamente. Essa forma de reposição de nicotina é a mais indicada, pois apresenta menos efeitos colaterais.¹ A redução da dose é progressiva por até um ano.

Recomenda-se marcar um dia para iniciar com o adesivo e parar de fumar. Nesse dia, o paciente colocará o adesivo no local recomendado (parte

superior do tronco ou parte externa do braço) pela manhã, sobre a pele sã, seca e limpa, de preferência após o banho, comprimindo-o contra a pele com a palma da mão por 10 segundos. O adesivo deve permanecer no local por 24 horas, quando deverá ser trocado por outro seguindo as mesmas orientações anteriores.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

No adesivo de nicotina, encontramos a forma S-nicotina que penetra na pele por difusão, tornando-se diretamente biodisponível à circulação sistêmica. A S(-)-nicotina age primariamente nos receptores colinérgicos do tipo nicotínico do sistema nervoso central e periférico, possuindo ação estimulante.

O mecanismo de ação desse medicamento baseia-se na terapia de reposição de nicotina, que diminui os sintomas de abstinência e, consequentemente, a vontade de fumar, aumentando as chances de sucesso naqueles pacientes que desejam abandonar este hábito.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: no local da aplicação do adesivo, podem ocorrer reações cutâneas, como bolhas, eritema, prurido, *rash cutâneo*, sensação de queimação.



INDICAÇÕES

- Tratamento da dependência de nicotina.^{1,2,3,4,5}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Pós-infarto do miocárdio imediato;
- arritmias cardíacas graves;
- angina pectoris instável ou progressiva;
- acidente vascular cerebral recente.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação pode ocorrer caso vários adesivos sejam usados simultaneamente. Os sinais e os sin-

tomas da superdose são iguais àqueles encontrados na intoxicação aguda por nicotina. Os sintomas, nesse casos, são náuseas, salivação aumentada, palidez, vômito, dor abdominal, diarreia, sudorese, cefaléia, tontura, fraqueza, tremores e confusão mental. Em casos extremos, pode ocorrer insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca e convulsões.

Nos casos de superdose, a conduta é retirar imediatamente o adesivo, lavar a pele do local com água (não usar sabão) e secar. Outras medidas como respiração artificial e tratamento da hipotensão devem ser tomadas quando necessário. A retirada do adesivo não interrompe a absorção de nicotina na pele por um provável efeito *depot*; por isso, a conduta deve ser a de observar o paciente por várias horas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

O uso desse medicamento é contra-indicado em menores de 18 anos.¹

Gravidez e lactação

A nicotina atravessa a barreira placentária e atinge o feto, afetando sua respiração e circulação. O efeito na circulação é dose-dependente. O uso desse medicamento é contra-indicado na gravidez,¹ exceto se a grávida não suportar parar de fumar sem a reposição de nicotina, pois o tabagismo representa um risco maior para o feto do que a terapia de reposição sob acompanhamento médico.

A nicotina é excretada no leite materno; portanto, deve-se ser evitada durante a lactação.¹

Idosos

Em idosos hígidos, não há restrição para o uso de adesivo de nicotina como coadjuvante do tratamento do tabagismo.



LABORATÓRIO

Não há dados quanto à interferência desse medicamento em exames laboratoriais.



PRECAUÇÕES

1. Pacientes que estejam usando o adesivo de nicotina e que não pararam de fumar ou es-

tão utilizando outra forma de nicotina concomitante, como a goma, por exemplo, devem ficar atentos para os sintomas de intoxicação.

2. A nicotina pode estimular a liberação de adrenalina. Deve ser usada, portanto, com cautela em portadores de diabetes melito, hipertireoidismo e feocromocitoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marques ACPR, Campana A, Gigliotti AP e cols. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. Rev Bras Psiquiatria 2001; 23: 200-14.
2. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch: clinical guidelines for effective use. JAMA 1992; 268: 2687-94.
3. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR e cols. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340 (9): 685-91.
4. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. JAMA 1999; 281(1):72-6.
5. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation. Clinical Practice Guideline. Rockville, (Md): US Department of Health and Human Services. Public Health Service. June; 2000.



NICOTINA (GOMA DE MASCAR)

NICORETTE E NICORETTE MINT (Lab. Pharmacia & Upjohn)

- Cartuchos com 30 gomas de 2 ou 4 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Nesse medicamento, a nicotina é absorvida pela mucosa oral por meio da mastigação. A biodisponibilidade da nicotina, com essa apresentação, é menor do que com o cigarro devido ao efeito de primeira passagem (metabolismo hepático); portanto, taxas séricas elevadas de nicotina observadas após o uso do cigarro não são observadas com a goma de mascar. A metabolização é predominantemente hepática. A taxa de ligação da nicotina às proteínas plasmáticas é de 5%. A excreção é renal, sendo a cotinina e a trans-3-hidroxi-cotinina os principais metabólitos ativos.

A dose do Nicorette® é individualizada, conforme o número de cigarros que o paciente estava utilizando. Em pacientes que costumavam fumar mais de 20 cigarros ao dia, recomenda-se a goma de 4 mg; pacientes com consumo diário de ci-

garros menor devem iniciar o tratamento com a goma de 2 mg. Esta pode ser mastigada toda vez que houver o desejo de fumar. Cada goma deve ser mastigada intermitentemente até o aparecimento de um forte sabor ou de uma leve sensação de formigamento na mucosa oral. Nesse momento, deve-se parar a mastigação, colocar a goma entre a bochecha e a gengiva até que o forte sabor ou o formigamento tenha desaparecido para reiniciar o processo de mastigação. Em 30 minutos de mastigação, toda a nicotina é liberada, e a goma pode ser descartada. A dose média utilizada é de 8 a 12 gomas/dia, enquanto a dose máxima não deve exceder 24 gomas ao dia. O tratamento prevê uma diminuição gradativa do número de gomas ao dia, podendo se estender por até 3 meses. Quando o consumo diário chegar a uma ou 2 gomas, deve-se interromper o tratamento.^{1,2}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O Nicorette® contém nicotina-(S)-3-(1-metil-2pirridilil) piridina sob a forma de goma de mascar e sem açúcares. A absorção da nicotina pela mucosa oral por meio da mastigação diminui os sintomas de abstinência em pacientes que estão parando de fumar, contribuindo assim para a manutenção da abstinência do cigarro.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aftas, aumento da salivação, cefaleia, desconforto gastrointestinal, irritação na garganta, náuseas, soluços e vômitos.

Menos comuns: eritema, taquicardia e urticária



INDICAÇÕES

Evidências consistentes:

- tabagismo;^{1,2,3,4}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Pós-infarto do miocárdio imediato;
- arritmias cardíacas graves;
- angina pectoris.



INTOXICAÇÃO

Os casos de superdose podem ocorrer quando muitas gomas são usadas simultaneamente, quando forem mastigadas em rápida sucessão ou se houver o uso concomitante com outras fontes de nicotina. Nesse caso, os sintomas são náuseas, salivação aumentada, dor abdominal, diarreia, sudorese, cefaléia, tontura e fraqueza. Em casos extremos, pode ocorrer hipotensão, alteração da frequência cardíaca, dispnéia, prostração, colapso respiratório e convulsões.

A conduta nos casos de superdose é a interrupção do uso e a observação com tratamento sintomático.

O risco de superdose com a deglutição da goma é mínimo, pois a absorção sem mastigação é lenta e incompleta.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

O uso desse medicamento é contra-indicado em menores de 18 anos.¹

Gravidez e lactação

A nicotina atravessa a barreira placentária e atinge o feto, afetando sua respiração e circulação. O efeito na circulação é dose-dependente. O uso deste medicamento é contra-indicado na gravidez,¹ exceto se a grávida não suportar parar de fumar sem a reposição de nicotina, pois o tabagismo representa um risco maior para o feto do que a terapia de reposição sob acompanhamento médico. A nicotina é excretada no leite materno; portanto, deve-se ser evitada durante a lactação.¹

Idosos

Em idosos hígidos, não há restrição para o uso de goma de nicotina como coadjuvante do tratamento do tabagismo.



LABORATÓRIO

Não há dados quanto à interferência desse medicamento em exames laboratoriais.



PRECAUÇÕES

1. Pacientes que estejam usando a goma de nicotina e que não tenham parado de fumar ou estejam utilizando outra forma de nicotina concomitante, como o adesivo, por exemplo, devem estar atentos para os sintomas de intoxicação.
2. A nicotina pode estimular a liberação de adrenalina. Logo, deve ser usada com cautela em portadores de diabetes melito, hipertireoidismo e feocromocitoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marques ACPR, Campana A, Gigliotti AP e cols. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. Rev Bras Psiquiatria 2001; 23: 200-14.
2. Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, Shiffman S. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. JAMA 1999; 281(1): 72-6.
3. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch: clinical guidelines for effective use. JAMA 1992; 268: 2687-94.
4. West R. The nicotine replacement paradox in smoking cessation: how does nicotine gum really work? Br J Addict 1992; 87: 165-7.



NITRAZEPAN

NITRAZEPOL (Lab. Farmasa)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.

SONEBON (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O nitrazepam é um derivado benzodiazepínico com ação prolongada e ação hipnótica intensa. Bem-absorvido por via oral, é metabolizado pelo fígado, e sua meia-vida varia de 17 a 28 horas. A concentração plasmática aumenta gradualmente. Atinge o estado de equilíbrio na concentração plasmática em 4 a 7 dias após o início do uso, e é associada com efeitos sedativos residuais. Aparentemente, não existem diferenças interraciais no que se refere aos parâmetros farmacocinéticos, como a velocidade de metabolização, bem como em relação à idade, ao peso ou à altura.^{1,2}

O nitrazepam é eficaz como hipnótico, tendo apresentado uma eficácia semelhante à da zopiclona no tratamento da insônia, em doses de 5 mg por dia durante 6 semanas.³ Também foi efetivo em reduzir a ansiedade pré-operatória, tendo sido possível a utilização de doses menores de anestésico.⁴

A dose inicial é de 5 mg ao deitar, podendo ser aumentada em 10 mg para pacientes ambulatoriais e em 20 mg para pacientes internados.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O nitrazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e com a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.⁵

Possui maior efeito anticonvulsivante que o diazepam, produzindo menos ataxia e relaxamento muscular.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ataxia, déficit de atenção, disartria, insônia de rebote, sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de

peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia;³
- sedação na pré-cirurgia.⁴



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Apnéia do sono;
- glaucoma de ângulo fechado;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- *miastenia gravis*;
- hipersensibilidade à droga;
- comprometimento da função hepática;
- dificuldade de deglutição em crianças (o nitrazepam agrava).



INTOXICAÇÃO

O nitrazepam deve ser utilizado com cuidado em pacientes com risco de broncoespasmo. Um relato de caso descreve a situação de um paciente com epilepsia mioclônica resistente, que apresentou grave disfagia cricofaríngea, peristaltismo esofageano anormal e broncoespasmo associado durante o uso de nitrazepam, que cessaram com a retirada do medicamento.⁶

Não foram observadas conseqüências em longo prazo com a ingestão de doses em torno de 550 mg de nitrazepam. Eis os sintomas que podem aparecer: ataxia, disartria, sonolência, confusão, diminuição dos reflexos, tontura, redução dos batimentos cardíacos, fraqueza grave e coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).

- O esvaziamento gástrico pode ser útil se a ingestão for recente.

O flumazenil (Lanexat) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Usa-se a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em coma de etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, a solicitação de um *screening* de urina pode ser útil para detectar outras drogas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Estudos iniciais sugeriam uma relação entre a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos e o uso de benzodiazepínicos na gravidez. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis.⁷

O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com recente estudo de metanálise.⁸ Não ficou comprovado o efeito teratogênico do nitrazepam em fetos de mães expostas ao fármaco no primeiro trimestre de gestação. Deve ser levada em conta, entretanto, a relação entre o risco e o benefício do uso de benzodiazepínicos nessas condições.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que o adulto. O uso dos benzoazepínicos por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, eles rapidamente cruzam a barreira placentária.

Lactação

Um estudo verificou a concentração de nitrazepam no leite materno em mães que, à noite, haviam ingerido 5 mg da droga na enfermaria durante 5 dias após o parto, verificando que as concentrações séricas variaram de 1 a 1,5 µg/mL. As concentrações no leite variaram de 30 µmol/L no primeiro dia até 48 µmol/L no quinto dia. A relação entre a concentração do nitrazepam no plas-

ma e a concentração no leite, 7 horas após a ingestão, foi de 0,27, concluindo os autores que o nitrazepam é seguro para uso durante os primeiros dias após o parto quando utilizado por um curto período.⁹

Crianças

A eficácia e a segurança do nitrazepam nessa faixa etária não foram estabelecidas. Usar com cautela e em doses menores (2,5 a 5 mg/dia). As crianças são hipersensíveis aos benzodiazepínicos.

Idosos

Vários ensaios clínicos mostraram a eficácia do nitrazepam em pacientes idosos. Em um ensaio clínico, mostrou-se efetivo e bem-tolerado no tratamento de pacientes psicogerítricos durante 14 noites em doses de 5 mg/dia. A insônia, entretanto, voltou quando o tratamento foi interrompido.¹⁰

Um outro estudo verificou que pacientes idosos são mais sensíveis ao nitrozapam que pacientes jovens, apresentando sonolência até 36 horas após a ingestão, embora não verificassem diferenças em relação a concentrações plasmáticas e à meia vida.¹¹ Como regra, deve-se usar com cautela, em doses menores (2,5 a 5,0 mg/dia) e, se possível, evitar o nitrazepam em pacientes idosos, pois pode provocar ataxia, tonturas e sedação excessiva, devendo-se preferir hipnóticos de meia-vida mais curta.



LABORATÓRIO

Os BZDs interferem na captação do Iodo 123 e do Iodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Alertar o paciente para que tenha cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas perigosas, pois seus reflexos ficam diminuídos com o nitrazepam.
2. Evitar o uso em pacientes idosos, pois há um comprometimento do desempenho durante o dia;
3. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
4. Alcoolistas, usuários de drogas e portadores de transtornos graves de personalidade têm tendência a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.

- O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
- Após o uso crônico, retirar lentamente o medicamento (3 meses) para evitar uma síndrome de abstinência.
- Quando há insuficiência cardiorrespiratória, pode acentuar a depressão respiratória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Muraoka M, Tada K, Nogami Y, Ishikawa K, Nagoya T. Residual effects of repeated administration of triazolam and nitrazepam in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 1992; 25 (3): 134-9.
- Van Gerven JM, Uchida E, Uchida N, Pieters MS, Meinders AJ, Schoemaker RC, Nanhekan LV, Kroon JM, de Visser SJ, Altorf B, Yasuda K, Yasuhara H, Cohen AF. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of a single oral dose of nitrazepam in healthy volunteers: an interethnic comparative study between Japanese and European volunteers. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (12): 1129-36.
- Tamminen T, Hansen PP. Chronic administration of zopiclone and nitrazepam in the treatment of insomnia. *Sleep* 1987;10 Suppl 1: 63-72.
- Pakkanen A, Kanto J, Kangas L, Mansikka M. Comparative study of the clinical effects of tofizopam, nitrazepam and placebo as oral premedication. *Br J Anaesth* 1980; 52 (10): 1009-12.
- Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. 1. ed. Cambridge University Press, 1997.
- Lim HC, Nigro MA, Beierwaltes P, Tolia V, Wishnow R. Nitrazepam-induced cricopharyngeal dysphagia, abnormal esophageal peristalsis and associated bronchospasm: probable cause of nitrazepam-related sudden death. *Brain Dev* 1992; 14 (5): 309-14.
- McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8(6): 461-75.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153(5): 592-606.
- Matheson I, Lunde PK, Bredesen JE. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. : *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30(6):787-93.
- Viukari M, Jaatinen P, Kylmamaa T. Flunitrazepam and nitrazepam as hypnotics in psychogeriatric inpatients. *Clin Ther* 1983; 5 (6): 662-70.
- Castleden CM, George CF, Marcer D, Hallett C. Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *Br Med J* 1977; 1(6052): 10-2.



NORTRIPTILINA

CLORIDRATO DE NORTRIPTILINA (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 20 cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg.

PAMELOR (Lab. Novartis)

- Embalagens com 20 cápsulas de 10, 25, 50 e 75 mg;
- frascos com 100 mL de solução oral 2 mg/mL.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A nortriptilina é uma amina secundária do grupo dos tricíclicos. Bem-absorvida oralmente, apresenta uma alta taxa de ligação às proteínas plasmáticas. Considerada terapêutica, sua concentração sérica está entre 50 a 150 $\mu\text{g/mL}$ (com uma "janela terapêutica" bem-definida). É metabolizada em nível hepático. A meia-vida atinge de 12 a 56 horas em jovens e adultos, podendo chegar a 90 horas em idosos. Sua excreção ocorre basicamente por via renal (a 10-hidroxinortriptilina é seu principal metabólito). As doses variam entre 50 e 150 mg em função do peso, da idade e das condições clínicas do paciente. Pode ser administrada em dose única diária, geralmente à noite, pois sua meia-vida é longa e sua absorção, a partir do estômago, lenta (de 4 a 9 horas).^{1,2}

O tratamento para depressão com nortriptilina deve ser iniciado com 10 ou 25 mg e aumentado gradualmente (25 mg a cada 2 dias ou mais espaçadamente em idosos) até ser atingida a dose terapêutica. O ajuste posológico deve ser determinado pela resposta clínica, que pode ocorrer em até 6 semanas e pelo aparecimento de qualquer evidência de intolerância aos efeitos adversos. Doses baixas (30 a 50 mg) são recomendáveis para pacientes idosos e adolescentes. A retirada deve ser gradual, podendo ser feita após 6 a 12 meses da remissão completa dos sintomas em um primeiro episódio depressivo, ou após 2 a 5 anos em episódios recorrentes.^{1,2} Um estudo verificou que, na depressão melancólica, os pacientes homens com mais de 40 anos apresentavam uma resposta superior à nortriptilina em relação à fluoxetina.³

No tratamento da cessação do hábito de fumar, a nortriptilina deve ser iniciada de 2 a 5 semanas antes de parar de fumar com 25 mg/dia à noite até se atingir uma dose de 75 mg/dia ou a máxima dose tolerada.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A nortriptilina bloqueia predominantemente a recaptação da noradrenalina nos neurônios pré-sinápticos, aumentando assim as concentrações desse neurotransmissor na fenda. Sua administração crônica produz alterações complexas na sensibilidade e no número de sítios receptores, tanto pré como pós-sinápticos (*down regulation*). A nortriptilina tem ação predominantemente noradrenergica e pouca afinidade por receptores α -1, H1 e 5HT2. É um dos tricíclicos com menos efeitos anticolinérgicos e sobre o aparelho cardiocirculatório.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação intestinal, hipotensão, tonturas, visão borrada.

Menos comuns: acatisia, agranulocitose, alopecia, alteração do paladar, amenorréia, aumento do apetite, calorões, cefaléia, ciclagem rápida, confusão, convulsão, coriza, *delirium*, desregulação da temperatura, diarreia, diminuição da libido, distonia, déficit cognitivo de atenção e de memória, dermatite esfoliativa, desrealização, edema, eosinofilia, eritema multiforme, fadiga, fissura por doces, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, ganho de peso, glaucoma (precipitação do), ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipoglicemia, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náuseas, pesadelos, prurido, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, síndrome noradrenergica precoce, perda de peso, prostatismo, sonhos bizarros, sonambulismo, sudorese, taquicardia, tiques, tremores finos, vertigens, virada maníaca, vômitos, xeroftalmia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes:

- depressão maior;¹⁻³
- depressão maior no idoso;²⁻⁵
- cessação do tabagismo.⁶⁻⁸

Evidências incompletas:

- depressão pós-AVC;⁹

- depressão em pacientes com doença isquêmica coronariana;¹⁰
- depressão resistente;¹¹
- transtorno do pânico;¹²
- neuralgia pós-herpética;¹³
- dor crônica.¹⁴
- transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças e adolescentes;¹⁵
- enurese noturna em crianças.¹⁶



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Hipersensibilidade à droga;
- infarto agudo do miocárdio recente;
- bloqueio de ramo.

Relativas

- Prostatismo;
- íleo paralítico;
- glaucoma de ângulo estreito;
- outras alterações na condução cardíaca;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- convulsões;
- uso concomitante de IMAOs.



INTOXICAÇÃO

A dose tóxica é, em média, 10 vezes superior à dose terapêutica. A ingestão de 300 mg em idosos é tóxica, sendo potencialmente letal acima de 2 g.

Na ocorrência de superdosagem, são afetados o sistema nervoso central, o parassimpático e o aparelho cardiovascular. Os efeitos anticolinérgicos geralmente surgem de 1,5 a 4 horas após a ingestão e incluem midríase, tonturas, visão turva, hiperpirexia, boca seca, diminuição da motilidade intestinal, retenção urinária, palpitações e taquicardia.

A toxicidade ao SNC é caracterizada por alucinações visuais, letargia, confusão mental, agitação, inquietude, hiper-reflexia, rigidez muscular e, em quadros graves, delírios, coma, movimentos atetóides ou coréicos, ou convulsões generalizadas seguidas por depressão respiratória. Edema pulmonar e pneumonia aspirativa podem ocorrer em decorrência de depressão do SNC.

A toxicidade cardiovascular manifesta-se por arritmias ventriculares, podendo levar à parada cardíaca. Os achados do ECG incluem aumento do in-

intervalo QT, aumento da amplitude do QRS, depressão do segmento ST e ondas T anormais. Hipotensão causada por vasodilatação (bloqueio central ou periférico) pode ocorrer. Um intervalo QRS maior do que 100 m/s pode predizer convulsões, arritmias ventriculares e morte.

Manejo

- Internar o paciente em um serviço de emergência. As primeiras 6 horas são as mais críticas. Se não ocorrerem alterações de consciência, do ECG, hipotensão ou convulsões, ele pode ser transferido para uma unidade psiquiátrica.
- Interromper o uso do antidepressivo.
- Evitar o uso de antipsicóticos concomitantemente (exceto para reações maníacas ou agitação grave). Eles podem aumentar o estado de confusão em vez de atenuá-lo.
- Adotar medidas para diminuição de absorção, como estimulação do vômito (em pacientes alertas) ou lavagem gástrica, as quais podem ser feitas até 14 horas após a ingestão devido à diminuição da motilidade gastrointestinal.

Medidas a adotar:

- indução do vômito ou lavagem gástrica e carvão ativado;
- monitorização das funções vitais (incluindo ECG), adotando medidas para mantê-las, sem esquecer de completar o exame físico;
- exames laboratoriais, incluindo dosagem sérica de tricíclicos; cuidado dos níveis de eletrólitos e correções necessárias;
- neostigmina (Prostigmine®): contra-indicada em caso de coma (seu uso é controverso, pois pode aumentar o risco de crises convulsivas ou arritmias cardíacas graves); usar 1 a 2 mg, EV, lento, a cada 30 a 60 minutos ou 1 a 2 mg, IM, a cada 60 minutos;
- em caso de hipotensão, manter o paciente em decúbito, elevando suas pernas, e o reentando-o a levantar-se lentamente;
- uso de diazepam EV em caso de convulsões;
- medidas de suporte ventilatório, hidratação, etc.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Alguns estudos retrospectivos e relatos de casos associaram o uso de tricíclicos no primeiro trimestre de gestação com o surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos retrospectivos em amostras maio-

res e uma metanálise recente concluíram que não existe associação significativa entre o uso de tricíclicos e a ocorrência de malformações no recém-nascido.¹⁷

Existem relatos de síndrome de retirada com irritabilidade, convulsões, hipotonia, hiperidrose, como constipação intestinal, retenção urinária e taquicardia, taquipnéia, cianose, dificuldade respiratória em recém-nascidos de mães expostas a antidepressivos tricíclicos. Por essa razão, deve-se interrompê-los antes do parto (2 semanas).

Existem grandes flutuações nos níveis séricos de nortriptilina no pós-parto em consequência de alterações na farmacocinética desse período até a sexta ou a oitava semana. É recomendável fazer uma dosagem sérica por volta da sexta semana e controlar os efeitos colaterais para um melhor ajuste de dose.¹⁸ Não existem relatos de associação entre o uso de antidepressivos tricíclicos e o déficit no desenvolvimento neuropsicomotor¹⁷ (Categoria D do FDA).

Lactação

Relatos e estudos mostram que a presença de antidepressivos tricíclicos e/ou seus metabólitos ativos é baixa no leite materno, sem evidências de efeitos deletérios para o lactente e até mesmo para os recém-nascidos.¹⁹

Crianças

Os tricíclicos têm sido utilizados na infância para depressão maior, controle da enurese noturna e no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. Contudo, existem ainda algumas precauções que devem ser tomadas nessa faixa etária.

Para maiores informações sobre o uso de tricíclicos em crianças, consultar "Imipramina".

Idosos

É o tricíclico preferido no tratamento de idosos por ter menor efeito anticolinérgico que os outros tricíclicos, causando menos hipotensão postural. Em pacientes com impulsividade e dano de memória, deve-se utilizá-la com cautela devido ao risco de superdose deliberada ou acidental.



LABORATÓRIO

A concentração plasmática terapêutica está bem estabelecida entre 50 e 150 µg/mL. Deve ser feita em pacientes:

- que não respondem às doses usuais do antidepressivo;

- de alto risco, os quais, em função da idade ou de outras doenças, seriam melhor tratados com a menor dose eficaz possível;
- nos quais há suspeita de não-adesão ao tratamento.

Doses acima de 500 µg/mL são potencialmente letais e podem identificar pacientes com metabolização lenta. A dosagem deve ser feita 12 horas após a última ingestão do medicamento.



PRECAUÇÕES

1. Essa droga não deve ser usada em doses acima de 150 mg, pois pode ultrapassar a janela terapêutica e, portanto, perder seu efeito.
2. Usar com cautela em pacientes cardíacos, com hipertrofia prostática, com glaucoma e com propensão à constipação intestinal.
3. Evitar a exposição demasiada ao sol. Podem ocorrer reações de fotossensibilidade.
4. Fazer ECG sempre que houver necessidade de usar altas doses em idosos, em pessoas com suspeita de doença cardíaca e em crianças.
5. Pacientes com risco de suicídio devem ser hospitalizados. Se tratados ambulatorialmente, prescrever a menor quantidade de droga possível, deixando-os sob os cuidados de familiares.
6. Se houver reações maníacas ou hipomaníacas, suspender a droga e iniciar com um estabilizador de humor (e antipsicótico, caso necessário).
7. A nortriptilina pode provocar agravamento dos sintomas psicóticos em esquizofrênicos. Nesse caso, reduzir a dose e acrescentar ou aumentar a dose do antipsicótico.
8. Não há consenso se os antidepressivos devem ser retirados antes do uso de ECT. Entretanto, há uma preferência pela retirada prévia da droga, o que poderia reduzir eventuais riscos e permitiria observar melhor os efeitos de ambas as terapêuticas.
9. Não há necessidade de suspender a nortriptilina antes de anestesia.
10. Alertar o paciente de que o início dos efeitos terapêuticos pode demorar até 6 semanas. Evitar suspender ou substituir precocemente a droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nelson JC. Tricyclic and tetracyclic drugs. In: Comprehensive textbook of psychiatry. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.

2. Pamelor® – Nortriptilina – Resumo Informativo. Lab. Novartis.

3. Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Rae AM. A differential response to nortriptyline and fluoxetine in melancholic depression: the importance of age and gender. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108 (1): 20-3.

4. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, et al. A twelve-week, double blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(4): 406-14.

5. Gasto C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torra M, Rodamilans M. Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (1): 21-6.

6. Hall SM, Humfleet GL, Reus VL, Munoz RF, Hartz DT, Maude-Griffin R. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 (10): 930-6.

7. Prochaska AV, Weaner MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158 (18): 2035-9.

8. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD000031.

9. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 351-9.

10. Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, et al. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (7): 1024-8.

11. Nierenberg AA, Papakostas GL, Petersen T, et al. Nortriptyline for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (1): 35-9.

12. Munjack DJ, Usigli R, Zulueta A, et al. Nortriptyline in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8: 204-10.

13. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia. A randomized trial. *Neurology* 1998; 51: 1166-71.

14. Godfrey RG. A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1047-52.

15. Prince JB, Wilens TE, Biederman J, et al. A controlled study of nortriptyline in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10 (3):193-204.

16. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Tricyclic and related drugs for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD002117.

17. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.

18. Wisner KL, Perel JM. Nortriptyline and its hydroxymetabolites in breastfeeding mothers and newborns. *Psychopharmacol. Bull* 1997; 33 (2): 249-51.

19. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (9): 1132-7.



OLANZAPINA

ZYPREXA (Lab. Lilly)

- Caixa com 1 frasco-ampola com 10 mL IM;
- caixas com 14 ou 28 comprimidos de 2,5, 5 e 10 mg;
- caixas com 56 comprimidos de 10 mg.

ZYPREXA® IM (Lab. Lilly)

- Ampolas com 10 mg de olanzapina para uso intramuscular.

ZYPREXA ZYDIS (Lab. Lilly)

- Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 5 e 10 mg de rápida dissolução oral.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A olanzapina pertence à classe dos tienobenzo-diazepínicos. É bem-absorvida após ingestão via oral, atingindo o pico de concentração plasmática dentro de 5 a 8 horas. Os alimentos não interferem em sua absorção. Possui metabolismo hepático (primariamente pelo sistema citocromo P-450 isoenzima 1A2), e seus metabólitos são pouco ativos. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas, sendo excretada por via renal. A meia-vida varia de acordo com o metabolismo hepático.

A olanzapina é eficaz no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo.¹⁻⁴ Embora uma metanálise recente demonstre a superioridade de seu efeito clínico em relação aos AP tradicionais,¹ isso não é consenso.^{5,6} Apresentou um resultado modesto no tratamento de pacientes esquizofrênicos refratários à clozapina ou risperidona, em doses acima de 20 mg ao dia (foram utilizadas doses de até 40 mg).

A olanzapina também é eficaz no tratamento do THB, especialmente na fase maníaca, tendo seu uso aprovado pelo FDA.⁷ Um recente estudo de metanálise mostrou que seu efeito na mania é superior ao efeito do valproato, embora cause mais sedação, maior ganho de peso⁸ e maior custo. A associação de olanzapina e fluoxetina para o tratamento da fase depressiva do THB foi documentada em um ensaio controlado, embora ainda não haja outros estudos desse tipo publicados.⁹

A olanzapina tem sido adicionada aos inibidores da recaptação de serotonina em pacientes portadores de TOC refratário. Seu benefício em geral é modesto, sendo os resultados ainda controversos no que se refere a essa utilização (para maiores detalhes, ver "Transtorno obsessivo-compulsivo: diretrizes e algoritmo do tratamento farmacológico").

Estudos controlados com placebo e outras drogas também demonstram a eficácia da olanzapina no tratamento da agitação e de sintomas psicóticos nos pacientes com demência.^{10,11}

Dois estudos controlados recentes demonstraram que a olanzapina foi mais eficaz do que placebo no tratamento de transtorno de personalidade *borderline*.^{12,13}

A dose inicial recomendada é de 10 mg/dia, via oral, administrada em dose única. Geralmente não é necessário ajuste de dose. Entretanto, pode-se iniciar com uma dose menor (5 mg/dia) e aumentar até 20 mg/dia. Não se recomendam doses maiores do que 20 mg/dia.

A forma injetável pode ser usada em pacientes agitados com diagnóstico de esquizofrenia ou mania – 10 mg IM. Repetir a dose 1 a 2 horas após, se continuar a agitação. Para agitação em demência, usar 2,5 mg IM.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A olanzapina possui uma ação bloqueadora dopaminérgica não-seletiva (em termos de subtipos de receptores), bloqueando receptores D1 a D4, sendo bem menos potente que o haloperidol em bloquear receptores D2. Parece ter uma seletividade para bloqueio de receptores dopaminérgicos situados na região mesolímbica. Além disso, bloqueia também receptores serotoninérgicos, colinérgicos, α -1-adrenérgicos e histamínicos. Pode ainda possuir um mecanismo de ação sobre receptores glutamatérgicos. O bloqueio serotoninérgico é maior que o dopaminérgico. O bloqueio de receptores colinérgicos é de moderada potência, sendo menor ainda sobre os receptores α -1-adrenérgicos.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento de peso (especialmente nas fases iniciais de tratamento e com doses maiores),¹⁴ aumento transitório assintomático das transaminases, sedação, sonolência.¹⁵

Menos comuns: acatisia, aumento dos níveis de colesterol, discinesia tardia, disfunção sexual, efeitos anticolinérgicos leves (constipação e boca seca), efeitos extrapiramidais (raramente),¹⁶ hiperglicemia,¹⁷ hiperprolactinemia,¹⁸ hipotensão postural, exacerbação ou indução de sintomas obsessivo-compulsivos em esquizofrenia,¹⁹ hipotensão ortostática, indução de síndrome mania-like, síndrome neuroléptica maligna, tontura, tremores (raros em doses mais altas).



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo;¹⁻⁴
- THB, especialmente na fase maníaca;^{7,8}
- agitação e sintomas psicóticos em quadros demenciais.^{10,11}

Evidências incompletas:

- fase depressiva do THB;⁹
- adjuvante no tratamento de depressão maior refratária;²⁰
- transtorno *borderline* de personalidade;^{12,13}
- psicose induzida por *canabis*;²¹
- autismo infantil e outros quadros que cursem com sintomas psicóticos na infância.^{22,23}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Glaucoma de ângulo estreito;
- embora tenha efeitos anticolinérgicos leves, ter cautela ao prescrevê-la em pacientes com hipertrofia prostática ou íleo paralítico.



INTOXICAÇÃO

Há poucos casos descritos de superdose, e nestes não houve seqüelas graves ou persistentes. Em um paciente que ingeriu 300 mg, os sintomas descritos foram sonolência e fala desordenada.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Ainda não há estudos conclusivos em relação ao uso da olanzapina na gestação; por isso, não se recomenda seu uso em gestantes. Além disso,

alerta-se sobre esse fato para pacientes femininas em idade reprodutiva.

Lactação

Não se assegura o uso desse fármaco na lactação.

Crianças

Há um estudo controlado sobre o uso da olanzapina no autismo e outro comparado a da risperidona e do haloperidol em crianças e jovens com esquizofrenia, demonstrando eficácia e efeitos colaterais semelhantes aos que ocorrem nos adultos.^{22, 23}

Idosos

A olanzapina está sendo usada em pacientes idosos e parece ser segura.²⁴ Como se sabe que idosos possuem menor taxa de metabolização e maior chance de doenças concomitantes (p. ex., insuficiência renal ou hepática) que contribuiriam para o aumento dos níveis séricos da droga, recomenda-se o uso de doses menores (5 mg/dia ou até menos). É importante lembrar que se trata de uma droga com efeitos sedativos e hipotensores, podendo provocar ataxia, tonturas e quedas nos idosos.



LABORATÓRIO

Não é necessário dosar níveis séricos. Não se sabe ao certo se a olanzapina aumenta os níveis de colesterol nem se ela oferece risco para desenvolver diabetes.



PRECAUÇÕES

1. Dosar as transaminases antes e durante o tratamento, pois há descrição de aumento transitório dessas enzimas com o uso da olanzapina, embora não tenha sido descrita qualquer relevância clínica dessa elevação.
2. Ter cuidado no uso dessa droga em pacientes com doença hepática ou em tratamento concomitante com droga hepatotóxica.
3. Não usar em gestantes nem em crianças, pois há poucos estudos do uso dessa droga nessas populações.
4. Embora tenha efeitos anticolinérgicos leves, deve-se ter cautela ao prescrevê-la em pacientes com hipertrofia prostática ou íleo paralítico.
5. Ficar atento para a possibilidade de elevação dos níveis de colesterol e para o surgimento de diabetes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (6): 553-64.
2. Beasley CM Jr, Sutton VK, Hamilton SH, Walker DJ, Dossenbach M, Taylor CC, Alaka KJ, Bykowski D, Tollefson GD; Olanzapine Relapse Prevention Study Group. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (6): 582-94.
3. Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (2): 255-62.
4. Tohen M, Zhang F, Keck PE, Feldman PD, Risser RC, Tran PV, Breier A. Olanzapine versus haloperidol in schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord* 2001; 67 (1-3): 133-40.
5. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000; 321 (7273): 1371-6.
6. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9369): 1581-9.
7. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (12): 1218-26.
8. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD004052.
9. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (11): 1079-88.
10. Fontaine CS, Hynan LS, Koch K, Martin-Cook K, Svetlik D, Weiner MF. A double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the acute treatment of dementia-related behavioral disturbances in extended care facilities. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (6): 726-30.
11. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, Mitani SJ, Kadam DL, Sanger TM, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (10): 968-76.
12. Bogenschutz MP, George Nurnberg H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (1): 104-9.
13. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (11): 849-54.
14. Kinon BJ, Basson BR, Gilmore JA, Tollefson GD. Long-term olanzapine treatment: weight change and weight-related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (2): 92-100.
15. Beasley CM Jr, Tollefson GD, Tran PV. Safety of olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 Suppl 10: 13-7.
16. Carlson CD, Cavazzoni PA, Berg PH, Wei H, Beasley CM, Kane JM. An integrated analysis of acute treatment-emergent extrapyramidal syndrome in patients with schizophrenia during olanzapine clinical trials: comparisons with placebo, haloperidol, risperidone, or clozapine. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (8): 898-906.
17. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, Cooper TB, Chakos M, Lieberman JA. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (2): 290-6.
18. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22 (9): 1085-96.
19. de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B, Dingemans P, Linszen D. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (2): 104-7.
20. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (1): 131-4.
21. Berk M, Brook S, Trandafir AI. A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14 (3): 177-80.
22. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine versus haloperidol in children with autistic disorder: an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (8): 887-94.
23. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29 (1): 133-45.
24. Kennedy JS, Jeste D, Kaiser CJ, Golshan S, Maguire GA, Tollefson G, Sanger T, Bymaster FP, Kinon BJ, Dossenbach M, Gilmore JA, Breier A. Olanzapine vs haloperidol in geriatric schizophrenia: analysis of data from a double-blind controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (11): 1013-20.



OXAZEPAM

SERAX (Lab. Wyeth-Ayerst)

- Comprimidos de 10, 15 e 30 mg (disponível no exterior).



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O oxazepam é um derivado benzodiazepínico de meia-vida curta para intermediária. Atinge um pico de concentração sérica em 2 a 4 horas, sendo

que sua meia-vida de eliminação é de 5 a 20 horas. Tem alta taxa de ligação com as proteínas plasmáticas (97%). Por essa razão, pacientes com hipoalbuminemia podem ter seus efeitos reduzidos. É menos lipossolúvel, tendo, conseqüentemente, distribuição e início de ação um pouco mais lentos se comparado ao diazepam. É metabolizado pelo fígado, exclusivamente por glicuronidação. Esse tipo de metabolização pode estar diminuído em pacientes com cirrose hepática, com hipertireoidismo e talvez em pacientes muito idosos – acima de 80 anos.^{1,3}

O oxazepam é um dos BZDs de escolha no tratamento da ansiedade, da irritabilidade e da agitação em pacientes idosos. Aparentemente induz menos dependência que outros benzodiazepínicos. Não se sabe ao certo se o seu uso está ou não associado com o surgimento de reações paradoxais de agressão.^{1,4}

Apresentou eficácia semelhante à do nitrazepam no tratamento da insônia, em doses de 25 mg/dia,⁵ e foi efetivo no tratamento da ansiedade associada à depressão.⁶ Apresentou eficácia semelhante à da buspirona, em doses de 30 mg/dia, no tratamento, durante 6 semanas, de pacientes de cuidados primários com ansiedade generalizada.⁷ O oxazepam foi efetivo ao ser utilizado em doses flexíveis no controle dos sintomas de abstinência do álcool. Com essa abordagem, foram utilizadas doses bem menores do medicamento do que com doses fixas.⁸

Como outros BDZs, o oxazepam foi utilizado no tratamento da ansiedade que ocorre na pré-cirurgia. Administrado na noite anterior, ou uma hora e meia antes da cirurgia, o oxazepam 25 mg diminuiu o tempo para adormecer, reduziu o número de interrupções espontâneas do sono durante a noite e melhorou a qualidade do sono em comparação com o placebo.^{9,10}

A dose inicial pode ser de 30 a 60 mg/dia. A dose máxima diária é de 120 mg, que pode ser usada quando necessário.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O oxazepam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABA A por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação alte-

ra a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABA A, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.¹¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, cefaléia, déficit de atenção, fadiga, sedação, sonolência, tonturas.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia de rebote, náuseas, nervosismo, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- ansiedade aguda;^{5,6}
- pré-cirurgia.^{9,10}

Evidências incompletas:

- ansiedade generalizada;⁷
- retirada do álcool.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

- Esclerose múltipla;
- drogadição;

- insuficiência renal, respiratória e hepática graves;
- *miastenia gravis*;
- hipersensibilidade prévia ao oxazepam.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os benzodiazepínicos têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BDZs isoladamente são raros, sendo que, na maioria dos casos letais, houve uso associado de outras drogas, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos.

Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, ataxia, nistagmo, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Se a injeção for recente, pode-se realizar esvaziamento gástrico.

O flumazenil (Lanexat) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Use a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, a solicitação de um *screening* de urina pode ser útil para detecção de outras drogas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Estudos iniciais sugeriam uma relação entre a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos e o uso de benzodiazepínicos na gravidez. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a doença de base) tornam tais referências questionáveis.¹² O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de

acordo com um estudo de metanálise.¹³ Deve ser levada em conta a relação entre o risco e o benefício do uso de benzodiazepínicos nessas condições.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que o adulto. O uso por ocasião do parto deprime o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária.

Lactação

Os BZDs são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Se houver necessidade do uso prolongado do oxazepam em altas doses, sugerir a descontinuação do aleitamento natural.

Crianças

Não deve ser usado em crianças com menos de 6 anos. A dose ideal para crianças entre 6 e 12 anos ainda não foi estabelecida.

Idosos

É um BZD recomendado para essa faixa etária. O oxazepam é efetivo para insônia em pacientes idosos ou psicogerítricos. O tempo para indução do sono é um pouco maior que o do midazolam. Utilizado em pacientes idosos, provocou relaxamento muscular durante o uso e insônia de rebote na primeira noite após a interrupção. As doses utilizadas foram de 15 a 30 mg ao deitar. Eventualmente pode ocorrer uma redução na velocidade da metabolização hepática em idosos muito avançados, com mais de 80 anos.³ Nessa faixa etária, é recomendado o uso de doses menores, as quais devem ser monitoradas clinicamente.



LABORATÓRIO

Os BZDs interferem na captação do Iodo 123 e do Iodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Se o paciente já apresentou reações paradoxais aos benzodiazepínicos, essa droga não deve ser usada.
2. Deve-se evitar o uso caso o paciente apresente história de dependência de drogas.

3. Não usar essa droga se o paciente for portador de doença de Alzheimer, esclerose múltipla ou outra doença cerebral.
4. Se a droga for usada regularmente por 3 semanas ou mais, não deve ser interrompida abruptamente. A dose deve ser gradualmente reduzida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lader MH. The clinical pharmacology of oxazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 274 (Suppl): 89-93.
2. Mewaldt SP, Ghoneim MM, Hinrichs JV. The behavioral actions of diazepam and oxazepam are similar. *Psychopharmacology* 1986; 88 (2): 165-71.
3. Sonne J. Factors and conditions affecting the glucuronidation of oxazepam. *Pharmacol Toxicol* 1993; 73 (Suppl) 1: 1-23.
4. Garattini S. Biochemical and pharmacological properties of oxazepam. *Acta Psychiatr Scand* 1978; 274 (Suppl): 9-18.
5. Gotestam KG, Oppoyen F, Berntzen D. Treatment of insomnia with two benzodiazepines: a double-blind crossover study. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41 (2): 137-40.
6. Rimon R, Kultalahti ER, Kalli A, Koskinen T, Lepola U, Naarala M, Tick E. Alprazolam and oxazepam in the treatment of anxious out-patients with depressive symptoms: a double-blind multicenter study. *Pharmacopsychiatry* 1991; 24 (3): 81-4.
7. Strand M, Hetta J, Rosen A, Sorensen S, Malmstrom R, Fabian C, Marits K, Vetterkog K, Liljestrand AG, Hegen C. A double-blind, controlled trial in primary care patients with generalized anxiety: a comparison between buspirone and oxazepam. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl): 40-5.
8. Daepfen JB, Gache P, Landry U, Sekera E, Schweizer V, Gloor S, Yersin B. Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal: a randomized treatment trial. *Arch Intern Méd* 2002; 162 (10): 1117-21.
9. Hofstad B, Haavik PE, Wickstrom E, Steen PA. Benzodiazepines as oral premedication. A comparison between oxazepam, flunitrazepam and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31 (4): 295-9.
10. Kroll W, Wisiak UV, List WF. Preoperative subjective anxiety. Double blind study using oxazepam. *Anaesthesist* 1988; 37(12): 752-7.
11. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. 1. ed. Cambridge University Press, 1997.
12. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8 (6): 461-75.
13. Altschuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (5): 592-606.



OXCARBAZEPINA

AURAM (Lab. Aché)

- Caixas contendo 20 comprimidos de 300 e 600 mg.

TRILEPTAL (Lab. Novartis)

- Caixas contendo 10, 20 comprimidos de 300 e 600 mg;
- caixas com 60 comprimidos de 300 mg;
- suspensão oral a 6%, com 100 mL com 60 mg/mL e seringa dosadora.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A oxcarbamazepina (OXC) é estruturalmente derivada da carbamazepina (CBZ) possuindo, entretanto, um perfil farmacocinético distinto. Diferentemente do metabolismo oxidativo da CBZ, a OXC não é transformada em 10,11-epóxido. Em função desse perfil metabólico e do seu limitado envolvimento com o sistema das enzimas microsomais, a OXC parece ter bem menos interações do que a CBZ.¹

Após administração oral, a OXC é absorvida em 95%. Atinge seu pico de concentração plasmática em torno de 4 horas, e sua meia-vida de eliminação é de 9 horas. Ela é rapidamente metabolizada no derivado 10-monohidroxi (MHD) no plasma; este metabólito possui baixa ligação protéica: 37 a 40%. Os níveis séricos aumentam linearmente e ela é metabolizada hepaticamente a MHD, sendo então glicuronada e excretada pelo rim. Sessenta por cento da droga é eliminada pelo rim e, após 10 dias, 95% da dose administrada é eliminada na urina.²

Embora a OXC não pareça induzir o sistema microsomal hepático P450 na mesma proporção que a CBZ, essa droga induz a subfamília P450 3A4, que é responsável pelo metabolismo de contraceptivos orais (pode reduzir em 50% seus níveis séricos) e alguns bloqueadores dos canais de cálcio (podem reduzir em 30% seus níveis séricos). Também inibe a subfamília 2C19, o que pode aumentar os níveis séricos de fenitoína para mais de 40%. A OXC não possui interações significativas com outras drogas comumente utilizadas no tratamento de transtornos do humor (como lítio, ácido valproílico, lamotrigina, antipsicóticos ou antidepressivos). Entretanto, como a OXC possui um risco aumentado de causar hiponatremia e, dado

o potencial de os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) também causarem reduções no sódio sérico por aumentarem a chance de síndrome inapropriada de hormônio antidiurético, a combinação entre OXC e ISRSs deve ser feita com cuidado.³

Estudos iniciais,^{4,7} assim como estudos mais recentes (abertos e não-controlados),^{3,8} vêm demonstrando que a OXC deve possuir uma boa eficácia antimaníaca em episódios de leve a moderados, seja em monoterapia ou associada; a sua utilidade, contudo, em episódios graves de mania ou em quadros de ciclagem rápida necessita de mais dados de pesquisa que, em breve, esclarecerão esses pontos. Até o presente momento não há grandes amostras de pacientes bipolares em estudo. Uma das grandes vantagens do uso da OXC sobre o da CBZ, no entanto, é o seu perfil de efeitos colaterais bem mais favorável do que o desta última, assim como o seu menor potencial de interações medicamentosas.

A dose inicial deve ser de 300 mg/dia, sendo aumentada até as doses maiores gradativamente conforme a aceitação do paciente e de sua resposta clínica. As doses terapêuticas como antimaníaco não estão bem-establishadas. Têm-se empregado doses de 900 até 2.100 mg por dia conforme a resposta e a tolerância dos pacientes aos principais efeitos colaterais (especialmente, sedação e vertigem). Em geral, é administrada em um regime de 2 a 3 vezes ao dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O provável mecanismo de ação dessa droga se dá por inibição de potenciais de ação sódio-dependentes e aumento da abertura dos canais de potássio. Além disso, o derivado 10-monohidroxi (MHD) inibe potenciais excitatórios pós-sinápticos glutamatérgicos, sugerindo dessa forma um sítio de ação pré-sináptico e também uma inibição de correntes de cálcio de alta voltagem.⁹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: fadiga, hiponatremia, *rash* cutâneo, sedação, vertigem.¹⁰

Menos comuns: atonia, déficits cognitivos, diarreia, ganho de peso, parestesias, diminuição da libido, distúrbios visuais, hepatotoxicidade, hipo-

tensão postural, náuseas, pancitopenia, tremores, trombocitopenia, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- no tratamento de crises parciais com ou sem generalização seja em monoterapia ou como droga adjuvante.

Evidências incompletas:

- episódio de mania aguda de leve a moderada.^{3, 4, 7-10}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à droga;
- bloqueio atrio-ventricular;
- a dose deve ser ajustada em pacientes com função renal diminuída.

Obs.: Pacientes que apresentam hipersensibilidade à carbamazepina devem ter cuidado ao fazer uso de oxcarbazepina (OXC), já que existem relatos de casos que apresentam hipersensibilidade cruzada.



INTOXICAÇÃO

Devido à semelhança estrutural com a carbamazepina, as manifestações clínicas da intoxicação por oxcarbazepina são semelhantes.

Manejo

Não existe atualmente antídoto a ser usado em casos de superdose.

Se a ingestão for recente, deve-se realizar lavagem gástrica e usar carvão ativado. Recomenda-se a monitorização das funções vitais (condução cardíaca, ventilação e distúrbios hidreletrolíticos).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A oxcarbazepina e seu metabólito atravessam a placenta humana, e não se sabe se o tratamento durante a gravidez acarreta riscos para o embrião ou para o feto. Existe, entretanto, relato de caso de 9 recém-nascidos que foram expostos à OXC no primeiro trimestre de gestação e que não apre-

sentaram malformações.¹⁰ No entanto, o uso desse fármaco não é recomendado durante a gravidez.

Lactação

A droga e seu metabólito ativo são excretados no leite materno. Seu uso deve ser evitado durante a amamentação.

Crianças

A experiência em crianças é limitada, não havendo informações sobre seu uso abaixo dos 3 anos de idade. Deve-se iniciar com doses de 10 mg/kg/dia e aumentar gradativamente até 30 mg/kg/dia. Crianças estão sob risco de desenvolver distúrbios eletrolíticos (hiponatremia e hipocloremia especialmente) na vigência de oxcarbazepina. Dessa forma, devem ser cuidadosamente monitoradas.

Idosos

Como a função renal nessa população pode estar geralmente diminuída, deve-se reduzir a dose usualmente para a metade da que é aconselhada para adultos jovens.



LABORATÓRIO

No Brasil, já é possível realizar a dosagem sérica de oxcarbamazepina.



PRECAUÇÕES

1. No início do tratamento pode ocorrer diminuição dos níveis séricos de sódio (hiponatremia), podendo produzir tonturas e fraqueza. Por isso, faz-se necessário, antes de iniciar a droga, realizar a dosagem desse íon e, durante as primeiras semanas, repetir esse exame. Deve-se dar especial atenção a pacientes que fazem restrição dietética de sódio (cardiopatas) ou àqueles tratados com diuréticos.
2. Recomenda-se a realização de contagem de plaquetas e de hemograma antes de iniciar a oxcarbazepina, alertando o paciente para possíveis sinais de depressão medular (febre, dor de garganta, infecções).
3. Em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada, parece haver necessidade de redução das doses. Já em pacientes com insuficiência renal grave, (clearance de creatinina inferior a 30 mL/min) faz-se necessária uma redução da dose para a metade da usual.
4. Até o momento, não há dados acerca do uso da droga em pacientes com insuficiência hepática.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Larkin J, McKee P, Forrest G et al. Lack of enzyme induction with oxcarbamazepine (600 mg daily) in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 65-71.
2. Lloyd P, Flesch G, Diertele W. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbamazepine. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3): S10-S13.
3. Ghaemi N, Ko J, Katzow J. Oxcarbamazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 70-4.
4. Emrich H, Dose M, Von Zerssen D. The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbamazepine in patients with affective disorders. *J Affect Disord* 1985; 8: 243-50.
5. Emrich H. Studies with oxcarbamazepine in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 (Suppl): 83-8.
6. Emrich H. Experiences with oxcarbamazepine in acute mania. In: Robak O, Vestergaard P, ed. *Anticonvulsants in Psychiatry*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing Ltd., 1994: 23-35.
7. Müller A, Stoll K. Carbamazepine and oxcarbamazepine in the treatment of mania syndromes: studies in Germany. In: Emrich H, Okuma T, Müller A ed. *Anticonvulsants in Affective Disorders*. Amsterdam: Elsevier Science Ltd., 1984: 139-147.
8. Hummel B, Walden J, Stampfer R et al. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbamazepine in an open trial with an on-off design. *Bipolar Disorders* 2002; 4:412-7.
9. McLean M, Schmitz M, Wamil A et al. Oxcarbamazepine: mechanisms of action. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3): S5-S9.
10. Friis M, Kristensen O, Boas J et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic outpatients in oxcarbamazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224-7.



PAROXETINA

AROPAX (Lab. Glaxo SmithKline)

- Caixas com 10, 20 e 30 comprimidos sulcados de 20 mg.

AROTIN (Lab. Hexal)

- Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

BENEPAX (Lab. Apesen)

- Caixas com 20 ou 30 comprimidos revestidos de 20 mg;
- caixas com 30 comprimidos revestidos de 30 mg.

CEBRILIN (Lab. Libbs)

- Caixas com 30 comprimidos de 30 mg;
- caixas com 20 e 30 comprimidos de 20 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 10 mg.

CLORIDRATO DE PAROXETINA (Lab. Biosintética, Brainfarma, Eurofarma, Ranbaxy e Ratiopharm)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 20 mg.

PAROXETINA – genérico (Lab. Apotex)

- Caixas com 30 comprimidos de 20 mg.

PAXIL CR (Lab. Glaxo SmithKline)

- Caixas com 30 comprimidos de liberação controlada, de 12,5 e 25 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 25 mg.

PAXTRAT (Lab. União Química)

- Caixas com 20 comprimidos de 20 mg.

PONDERA (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 20 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 30 mg;
- caixas com 10 e 20 comprimidos de 40 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 10 mg.

ROXETIN (Lab. Cristália)

- Caixas com 20 ou 30 comprimidos de 20 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 30 mg.

**FARMACOCINÉTICA
E MODO DE USAR**

A paroxetina foi lançada nos Estados Unidos em 1993 e é o mais potente inibidor seletivo da recaptação de serotonina *in vitro*. Parece ter também alguma ação de inibição da recaptação de noradrenalina. Aprovada inicialmente para uso na depressão, ela é utilizada no transtorno obsessivo-compulsivo, na ansiedade generalizada, na fobia social e no transtorno do pânico, dentre outras condições psiquiátricas. É um derivado da fenilpiperidina, com uma estrutura química distinta dos outros antidepressivos. É completamente absorvida após administração oral. Os antiácidos e os alimentos aparentemente não interferem em sua absorção. É lipofílica, ligando-se fortemente às proteínas plasmáticas (95%). É metabolizada em nível hepático, gerando metabólitos que aparentemente não são ativos, os quais são excretados na urina. Tem meia-vida de aproximadamente 21 horas (9 a 28 horas), atingindo o pico de concentração plasmática em 3 a 8 horas após a dose oral. Esse valor é aumentado em função da idade, da insuficiência renal moderada ou grave (*clearance* da creatinina inferior a 30 mL/min), e da cirrose hepática. Não há relação entre a dose ingerida e os níveis plasmáticos. É um potente inibidor do CYP2D6, embora em grau menor que a fluoxetina e menor ou semelhante à sertralina. Conseqüentemente, inibe seu próprio metabolismo que, por esse motivo, não é linear. O volume de distribuição atinge 15L/kg e o *clearance* plasmático fica ao redor de 78 L/h. O estado de equilíbrio plasmático é atingido em 5 a 14 dias após o início do uso. A metabolização é essencialmente hepática, e seus metabólitos são praticamente inativos. A excreção ocorre por via renal (62%), e o restante, pelas fezes. Em pacientes idosos, os

níveis séricos se elevam 2 vezes mais, e em pacientes com o *clearance* de creatinina abaixo de 30 mL/L, se elevam até 4 vezes em comparação com indivíduos normais após uma dose única de 20 a 40 mg.^{1,2}

A paroxetina é mais efetiva que o placebo, sendo tão eficaz quanto os tricíclicos e os demais ISRSs no tratamento da fase aguda da depressão maior, tanto em pacientes internados como em pacientes ambulatoriais e na prevenção de recaídas e recorrências (tratamento de manutenção).⁴⁻⁶ No tratamento da depressão, deve-se iniciar com doses de 10 mg/dia para testar a tolerância do paciente; e se não houver reações adversas de maior intensidade, passar imediatamente, para 20 mg. Aguardar de 3 a 4 semanas para observar se ocorre alguma redução na intensidade dos sintomas. Em caso positivo, manter a dose até completar 8 semanas. Se não houver nenhuma modificação, pode-se aumentar a dose para 30 ou 40 mg (ou até 60 mg), especialmente em pacientes que estejam apresentando sintomas graves, com depressão recorrente ou que já tenham utilizado antidepressivos em doses maiores. A paroxetina foi ainda eficaz no tratamento da distímia⁷ e tão eficaz quanto a venlafaxina no tratamento de episódios depressivos do transtorno do humor bipolar,⁸ situação na qual tem sido considerada uma das opções.

Também se mostrou eficaz no tratamento do transtorno do pânico.^{9,10} No tratamento dos sintomas desse transtorno, a dose inicial deve ser de 5 ou 10 mg ao dia, com aumentos de 5 ou 10 mg por semana, até 40 mg/dia, com dose média de 20 mg/dia. Na ansiedade generalizada, revelou-se eficaz tanto no tratamento agudo como na terapia de manutenção para prevenir recaídas, em doses de 20 a 50 mg, apresentando resultados levemente superiores com a dose mais alta; nesse caso, o efeito foi atingido depois de 8 semanas.^{11,12} Apresentou eficácia na fobia social, tanto no tratamento agudo¹³ como na terapia de manutenção,¹⁴ em doses de 20 a 50 mg/dia, bem como no estresse pós-traumático^{15,16} em doses de 20 a 50 mg/dia, observando-se o efeito máximo somente depois de 12 semanas.

A paroxetina mostrou-se mais efetiva que o placebo no tratamento do TOC, durante 8 a 12 semanas, em doses que variaram de 20 a 60 mg/dia.¹⁷ Foi útil na prevenção de recaídas pelo período de pelo menos um ano. Revelou-se efetiva ainda no tratamento do jogo patológico¹⁸ e dos sintomas físicos da menopausa (calorões), em doses de 12,5 e 25 mg/dia, podendo ser utilizada como uma alternativa para a reposição hormonal.¹⁹

Como é comum que produza sonolência durante o dia, especialmente nas primeiras semanas de tratamento, é recomendável administrá-la à noite, em dose única. Se, entretanto, produzir insônia, administrá-la pela manhã. A suspensão, se necessária, deve ser gradual para evitar que ocorram sintomas de retirada (tonturas, náuseas, vômitos, intolerância à luz, fadiga, letargia, mialgia, perturbações do sono, perturbações sensoriais, inquietude) reduzindo-se 10 a 20 mg a cada 5 ou 7 dias. A não-ingestão de 2 doses seguidas é suficiente para provocar sintomas de retirada. Dentre as drogas inibidoras da recaptação de serotonina, a paroxetina é a que apresenta o maior número de relatos de sua associação com sintomas de retirada.

A apresentação de liberação lenta da paroxetina já foi aprovada para utilização no tratamento da depressão pelo FDA, mas até o presente momento não está disponível em nosso país.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A paroxetina é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). No entanto, além desse efeito, existe uma seqüência de outras ações, talvez as verdadeiras responsáveis pelo efeito antidepressivo, que convém destacar.

Quando um ISRS é administrado, o efeito imediato é o bloqueio da bomba de recaptação de serotonina. Isso causa o aumento súbito da serotonina predominantemente nas áreas somatodendríticas (fenda sináptica em torno dos dendritos do corpo celular), e, conseqüentemente, a maior disponibilidade de serotonina para determinados receptores 5HT e em determinadas regiões do cérebro. Essa imediata maior disponibilidade de serotonina seria a responsável pelos efeitos colaterais. Entretanto, nos terminais axônicos, onde presumivelmente a serotonina é necessária para exercer sua ação terapêutica, ela é mais tardia.

Se o ISRS é administrado cronicamente, o aumento sustentado de serotonina na área somatodendrítica causa uma dessensibilização dos auto-receptores 5HT_{1A} dessa área (*down regulation*). Em função da sua dessensibilização, não detectam as altas quantidades de serotonina ali existentes, e enviam uma mensagem para os terminais axônicos liberarem mais serotonina na fenda sináptica, desinibindo a neurotransmissão serotoninérgica. Essa ativação é tardia quando comparada ao aumento de serotonina nas áreas somatodendríticas dos neurônios serotoninérgicos. O atraso

ocorre em função do tempo que leva para a dessensibilização dos auto-receptores serotoninérgicos 5HT_{1A} e para a desinibição do fluxo de impulsos neuronais nos neurônios serotoninérgicos. Esse tempo despendido pode ser o responsável pela ação terapêutica não-imediata dos ISRSs.

Em resumo: após os ISRSs terem 1) bloqueado a bomba de recaptação de serotonina, 2) aumentado a serotonina na área somatodendrítica, 3) dessensibilizado os auto-receptores 5HT_{1A}, 4) desinibido o fluxo de impulsos neuronais e 5) aumentado a liberação de serotonina nos terminais axônicos, o passo final é 6) a dessensibilização dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos. Essa dessensibilização pode contribuir tanto para a ação terapêutica dos ISRSs como para o desenvolvimento de tolerância aos efeitos colaterais desses medicamentos.²⁰

Em cérebros de ratos, com níveis séricos acima de 100 µg/mL a paroxetina revelou um efeito de inibição da recaptação da noradrenalina, sendo possível, portanto, que também exerça um efeito noradrenérgico em humanos.²¹

Embora tenha pouca afinidade por receptores muscarínicos, a paroxetina produz mais efeitos anticolinérgicos que os demais ISRSs. Possui também alguma afinidade por receptores H₁, D₂ e α -1-adrenérgicos. Não produz alterações no EEG e, aparentemente, reduz menos o limiar convulsivante do que os tricíclicos. A paroxetina parece aumentar a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com transtorno do pânico, podendo, então, apresentar um potencial benéfico de diminuição da mortalidade cardíaca nesses pacientes. A paroxetina apresentou boa tolerabilidade no tratamento de pacientes deprimidos com doença cardíaca isquêmica, tendo apresentado bem menos reações adversas do que a nortriptilina.

Inibe em ordem decrescente os citocromos CYP450 2D6, CYP450 1A2, CYP450 3A4, podendo interferir no metabolismo de outras drogas que utilizem a mesma via de degradação (tricíclicos, antipsicóticos, antiarrítmicos, β -bloqueadores). Recomenda-se cuidado quando a paroxetina é combinada com drogas metabolizadas por CYP 2C9 e CYP 2C19 (como, p. ex., o warfarin).



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: astenia, boca seca, cefaléia, diminuição do apetite, disfunção sexual, fadiga, fraqueza, insônia, náuseas, sedação, sonolência, sudorese, tonturas, tremores.

Menos comuns: abstinência, acatisia, agitação, angioedema e entumescimento de língua, anorgasmia, ansiedade, alteração do ECG (em altas doses), aumento ou diminuição do apetite, bocejos, confusão, constipação intestinal, discinesia, dispepsia, distonia, dor abdominal, dor torácica, ejaculação retardada, febre, fezes amolecidas, flatulência, ganho de peso, glaucoma agudo de ângulo fechado, hipotensão postural, hiponatremia, impotência, mialgia, mioclonia, palpitação, parestesias, parkinsonismo, *rash* cutâneo, sonolência, vertigens, virada maníaca, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior (FDA);³⁻⁵
- distímia;⁷
- transtorno do pânico (FDA);^{9,10}
- ansiedade generalizada;^{11,12}
- fobia social generalizada (FDA);^{13,14}
- estresse pós-traumático (FDA);^{15,16}
- transtorno obsessivo-compulsivo (FDA);¹⁷
- depressão bipolar.⁸

Evidências incompletas:

- jogo patológico;¹⁸
- disforia pré-menstrual.¹⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à droga.



INTOXICAÇÃO

Casos de ingestão de até 850 mg de paroxetina utilizada isoladamente, ou em combinação com outras drogas psicoativas não apresentaram óbitos, havendo recuperação total dos pacientes. Não ocorreram convulsões nem perturbação da consciência. Um dos pacientes apresentou taquicardia sinusal, embora o ECG fosse normal.

Podem ocorrer náuseas, vômitos, taquicardia sinusal, tremores, midríase, xerostomia e irritabilidade.

Manejo

Devem ser adotadas medidas gerais de apoio e lavagem gástrica, podendo-se utilizar ainda car-

vão ativado (de 6 em 6 horas durante as primeiras 24 horas).

A diálise e a diurese não são efetivas em casos de intoxicação.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Embora não tenha sido comprovada sua teratogenicidade em animais, a experiência envolvendo humanos é muito limitada, devendo, portanto, ser suspensa na gravidez.

Foi encontrada no leite em concentrações que variaram de 0,39 a 1,11 (média de 0,69) em relação às encontradas no plasma 4 a 7 horas depois da mamada. Não foram observados efeitos colaterais no bebê. Essas concentrações foram menores que as relatadas para a fluoxetina e o citalopram e maiores do que as referidas para a sertralina e a fluvoxamina.²²

Crianças

A paroxetina é mais rapidamente eliminada em crianças e adolescentes do que em adultos, com uma meia-vida ao redor de 11 horas, podendo ser administrada em dose única. Foi efetiva e bem-tolerada no tratamento de depressão em adolescentes.²³

Idosos

Por ser uma droga com poucos efeitos anticolinérgicos, sem efeitos sedativos que possam prejudicar a cognição, com praticamente nenhuma ação sobre o sistema cardiocirculatório, é bem-tolerada em pacientes idosos, sendo, portanto, uma opção de tratamento para pacientes dessa faixa etária. A eficácia no tratamento da depressão em idosos é comparável à da nortriptilina.²⁴ Estudos mostram que os níveis plasmáticos da paroxetina se elevam em 78% quando a dose é aumentada de 30 para 40 mg/dia. Devido à auto-inibição de seu próprio metabolismo, mais acentuado em idosos, esse aumento pode ser ainda maior. Por esse motivo, recomenda-se iniciar com 10 mg/dia, em vez dos 20 mg usuais. Evitar ultrapassar os 40 mg/dia.

Os idosos são particularmente sensíveis aos efeitos extrapiramidais dos neurolépticos e aos tremores induzidos pelo lítio, que se agravam com o uso de ISRSs. Também existem relatos de casos de discinesia tardia em pacientes geriátricos que estavam utilizando paroxetina; é possível que os ISRSs possam provocar algum tipo de bloqueio dopaminérgico.



LABORATÓRIO

Embora não existam margens terapêuticas estabelecidas para a paroxetina, sabe-se que suas concentrações plasmáticas oscilam entre 40 e 240 µg/mL. Em média, doses eficazes no tratamento da depressão geram níveis de 75 µg/L e, no transtorno obsessivo-compulsivo, níveis de 225 µg/mL. Há, entretanto, uma variabilidade muito grande entre os níveis séricos dos indivíduos que utilizam a paroxetina, e estes não se correlacionam nem com a eficácia clínica nem com os efeitos colaterais. A dosagem sérica, portanto, parece não ter qualquer utilidade clínica; por isso, não é utilizada de rotina.

Parece que a paroxetina não interfere nos testes de laboratório, embora existam relatos de hiponatremia concomitante ao seu uso.



PRECAUÇÕES

1. Ter cautela em relação a pacientes com diabetes, insuficiência hepática e/ou renal.
2. Se ocorrerem convulsões, suspender o fármaco.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nemeroff CB. The clinical pharmacology and use of paroxetine, a new selective serotonin reuptake inhibitor. *Pharmacotherapy* 1994;14 (2): 127-138.
2. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative metabolism. *Clin Pharmacokin* 1997; 32 (suppl1): 1-21.
3. Dumber GC, Cohn JB, Fabre LF e Cols. A comparison of paroxetine, imipramine and placebo in depressed outpatients. *Brit J Psychiatry* 1991; 159: 394-398.
4. Arminem SL, Ikonem U, Pulkkinen P. A 12-week double-blind multi-centre study of paroxetine and imipramine in hospitalized depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89: 382-389.
5. Shrivastava RK, Shrivastava P, Overweg N e cols. A double-blind comparison of paroxetine, imipramine and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (2): 48-51.
6. Wagstaff AJ, Cheer SM, Matheson AJ, Ormrod D, Goa KL. Paroxetine: an update of its use in psychiatric disorders in adults. *Drugs* 2002; 62 (4): 655-703.
7. Rocca P, Fonzo V, Ravizza L, Rocca G, Scotta M, Zanalda E, Bogetto FA. Comparison of paroxetine and amisulpride in the treatment of dysthymic disorder. *J Affect Disord* 2002; 70 (3): 313-7.
8. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares MA. Randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar

depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (6): 508-12.

9. Oehrborg S; Christiansen PE; Behnke K e cols. Paroxetine in the treatment of panic disorder, a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Brit J Psychiatry* 1995; 167: 374-379.

10. Lecrubier Y, Judge R, Collaborative Paroxetine Panic Study Investigators. Long-term evaluation of paroxetine, clomipramine and placebo in panic disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 153-160.

11. Pollack MH, Zaninelli R, Goddard A, McCafferty JP, Bellew KM, Burnham DB, Iyengar MK. Paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (5): 350-7.

12. Rickels K, Zaninelli R, McCafferty J, Bellew K, Iyengar M, Sheehan D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (4): 749-56.

13. Liebowitz MR, Stein MB, Tancer M, Carpenter D, Oakes R, Pitts CD. A randomized, double-blind, fixed-dose comparison of paroxetine and placebo in the treatment of generalized social anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (1): 66-74.

14. Stein DJ, Versiani M, Hair T, Kumar R. Efficacy of paroxetine for relapse prevention in social anxiety disorder: a 24-week study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59 (12): 1111-8.

15. Tucker P, Zaninelli R, Yehuda R, Ruggiero L, Dillingham K, Pitts CD. Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (11): 860-8.

16. Marshall RD, Beebe KL, Oldham M, Zaninelli R. Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (12): 1982-8.

17. Zohar J, Judge R, OCD Paroxetine Study Investigators. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psychiatry* 1996; 169: 468-474.

18. Kim SW, Grant JE, Adson DE, Shin YC, Zaninelli RA. A double-blind placebo-controlled study of the efficacy and safety of paroxetine in the treatment of pathological gambling. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (6): 501-7.

19. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(21): 2827-34.

20. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 4): 5-14.

21. Owens MJ, Knight DL, Nemeroff CB. Paroxetine binding to the rat norepinephrine transporter in vivo. *Biol Psychiatry* 2000; 47 (9): 842-5.

22. Ohman R, Hagg S, Carlborg L, Spigset O. Excretion of paroxetine into breast milk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(8):519-23.

23. Keller MB, Ryan ND, Strober M, Klein RG, Kutcher SP, Birmaher B, Hagino OR, Koplewicz H, Carlson GA, Clarke

GN, Emslie GJ, Feinberg D, Geller B, Kusumakar V, Papatheodorou G, Sack WH, Sweeney M, Wagner KD, Weller EB, Winters NC, Oakes R, McCafferty JP. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40 (7): 762-72.

24. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9 (4): 406-14.



PENFLURIDOL

SEMAP (Lab. Janssen-Cilag)

- Caixa com 6 comprimidos de 20 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O penfluridol, junto com a pimozida, pertence à classe das difenilbutilpiperidinas e possui características muito semelhantes às das butirofenonas.^{1,2}

Sua meia-vida é muito longa (mais de 1 semana), o que permite que seja usado 1 vez por semana por via oral. Isso pode ser de particular interesse em pacientes psicóticos com baixa adesão ao tratamento. A dose semanal única de manutenção varia entre 20 e 60 mg (1 a 3 comprimidos), via oral.

Tal dose deve ser aumentada durante um período de tratamento entre 4 e 8 semanas, iniciando-se com 10 mg na primeira semana e aumentando-se gradativamente.²



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Como antagonista da dopamina, atua no sistema límbico, principalmente em receptores do tipo D2. É um antipsicótico de alta potência devido a maior afinidade a esses receptores que a outros antipsicóticos.^{2,3}

Provoca bloqueio dopaminérgico junto aos gânglios da base, causando sintomas extrapiramidais. Atua no trato túbero-infundibular do hipotálamo, podendo provocar elevação dos níveis de prolactina. Atua mais raramente como antagonista dos receptores muscarínico-colinérgicos, provocando sintomas como constipação e boca seca. O penfluridol bloqueia ainda os receptores α -1-adrenérgicos e os receptores histamínicos do tipo H1,

porém com menor afinidade.³ Não há evidências de sua ação sobre receptores serotoninérgicos, ao contrário dos antipsicóticos atípicos.⁴



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: acatisia, aumento do apetite, boca seca, parkinsonismo, rigidez muscular, salivação, sedação, síndrome extrapiramidal, torcicolo.^{2,5,6}

Menos comuns: agitação, alopecia, alteração do ECG, alteração da função hepática, amenorréia, anorexia, ansiedade, ataxia, cáries dentárias, congestão nasal, convulsão, crises oculóginas, distonia, déficit cognitivo, *delirium*, depressão, depressão da medula óssea, diarreia, diminuição da libido, discinesia tardia, ejaculação retardada, excitação, fotossensibilidade cutânea, galactorrêia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiporreflexia, hipotensão postural, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, leucocitose, leucopenia, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, síndrome disfórica, síndrome neuroléptica maligna, sonhos bizarros, sono agitado, taquicardia, tonturas, tremores finos, urticária, vertigens, visão borrada, xeroftalmia.^{2,3,6}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia (episódios agudos e manutenção);^{2,6}
- psicose induzida por drogas alucinógenas e estimulantes;
- síndrome cerebral orgânica aguda;
- surtos psicóticos em geral.²

Evidências incompletas:

- transtorno esquizoafetivo;
- síndrome cerebral orgânica crônica;
- transtorno delirante;
- transtornos de personalidade (impulsividade ou agitação).



CONTRA-INDICAÇÕES

- Alergia ao fármaco;
- DBPOC (diminui as secreções pulmonares);
- distúrbios convulsivos (diminui o limiar convulsivante);

- bexiga neurogênica (retenção urinária);
- hipertrofia de próstata (retenção urinária);
- gravidez e amamentação;
- doença de Parkinson.



INTOXICAÇÃO

Excitação do SNC com agitação, *delirium* e sintomas extrapiramidais graves, como tremores, rigidez muscular e catatonía. Raramente ocorrem arritmias cardíacas e bloqueio AV, que são mais comuns com outros neurolépticos. Pode ocorrer diminuição dos níveis de consciência ainda que com pouca frequência.^{6,8}



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Embora não haja estudos conclusivos com esse fármaco no período gestacional, o mesmo não é recomendado durante a gravidez. Dar preferência ao haloperidol nessa situação.^{2,3}

Crianças

O penfluridol não foi adequadamente avaliado em crianças com menos de 12 anos. Deve-se dar preferência aos antipsicóticos mais estudados (p. ex., haloperidol).

Idosos

Os pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos adversos dos antipsicóticos, principalmente aos extrapiramidais. Deve-se, por esse motivo, utilizar com cautela os antipsicóticos, iniciando-se com doses menores e aumentando-as lentamente.^{3,5}



LABORATÓRIO

Não disponível.



PRECAUÇÕES

1. Orientar o paciente e os familiares quanto às reações alérgicas e aos efeitos colaterais.
2. Orientar quanto ao uso de álcool e de outros depressores do SNC.
3. Nas mulheres em idade fértil, avaliar a possibilidade de gravidez antes de prescrever essa droga.

4. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem receber o medicamento à noite para que os efeitos sedativos não interfiram nas atividades diárias.
5. Uso cauteloso em idosos pelo risco de hipotensão postural.
6. Orientar quanto ao possível surgimento de efeitos extrapiramidais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
2. Marder SR, Van Kammen DP. Dopamine Receptor Antagonists (Typical Antipsychotics) In: Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. v.2.
3. Marder SR. Antipsychotic Medications In: Schatzberg AF & Nemeroff CB. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1998.
4. Herrick-Davis K, Grinde E, Teitler M. Inverse agonist activity of atypical antipsychotic drugs at human 5-hydroxytryptamine 2c receptors. J Pharmacol Exp Ther 2000; 295 (1): 226-32.
5. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Textbook of Psychiatry. 2 ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
6. Bezchlibnyk-Butler RZ, Jeffries JS. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. 2.ed. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers, 1996.
7. Maes M, Delange J, Ranjan R. Drug treatment of mania: a critical review. Acta Psychiatr Scand 1998; 97 (6): 387-97.
8. Shader RI. Manual of psychiatric therapeutics. 2. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994.



PERICIAZINA

NEULEPTIL (Lab. Aventis Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 10 mg;
- frascos com 20 mL de solução oral a 4% (1 gota = 1 mg).

NEULEPTIL GOTAS PEDIÁTRICAS (Lab. Aventis Pharma)

- Frascos com 20 mL de solução oral a 1% (1 gota = 0,25 mg).



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A periciazina é um derivado piperidínico do grupo das fenotiazinas. As doses médias utilizadas no tratamento de sintomas psicóticos variam de 15

a 30 mg/dia. Pode ser dividida em 2 tomadas, sendo a maior dose administrada à noite devido ao seu forte poder sedativo. Quando os sintomas psicóticos são graves, doses acima de 75 mg podem ser administradas. As formas líquidas podem ser diluídas em água, suco ou leite.¹

É bem-absorvida por via oral, atingindo seu pico plasmático dentro de 1 a 4 horas após sua administração. Sua disponibilidade sistêmica é baixa em razão de sofrer intenso metabolismo de primeira passagem através de enzimas do citocromo P 450. Em estudos com ratos, a periciazina mostrou-se menos tóxica que a clorpromazina e apresentou efeito ansiolítico dose-dependente semelhante ao do diazepam, sem prejuízos da memória.²



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A periciazina bloqueia os receptores dopaminérgicos como primeiro mecanismo de ação. Atua também como antagonista dos receptores α -adrenérgicos, colinérgicos, histamínicos e serotoninérgicos. Postula-se que sua ação terapêutica deva-se principalmente ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2.^{3,4}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento do apetite, boca seca, constipação, hipotensão postural, sedação, taquicardia, tonturas, tremores finos.

Menos comuns: abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorréia, anemia aplástica, anemia hemolítica, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises ológicas, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ejaculação retardada, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, pesadelos, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, rigidez muscular, salivação, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, sono agitado, torcicolo, trombocitopenia, urticária, visão borrada.^{1,4}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia (episódio agudo e manutenção);^{1,4,5}
- transtornos mentais orgânicos agudos;
- transtorno da personalidade grave (impulsividade/agitação).

Evidências incompletas:

- transtorno esquizoafetivo;^{6,7}
- em quadros demenciais com agitação;
- transtorno delirante.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à droga;
- antecedentes de discrasias sangüneas;
- estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- distúrbios convulsivos;
- doença cardiovascular grave.



INTOXICAÇÃO

Podem ocorrer sintomas de depressão do SNC: sonolência, hipotensão, perda do equilíbrio postural, sintomas extrapiramidais, íleo paralítico, hipotensão, confusão, desorientação, convulsões, febre e coma.^{1,3}



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Preferencialmente evita-se o uso de qualquer droga durante o primeiro trimestre da gravidez, mas deve-se avaliar os riscos do medicamento para o feto comparando ao perigo de uma mãe ativamente psicótica. Quando houver necessidade de usar antipsicóticos, preferir o haloperidol.⁴

Lactação

Como os antipsicóticos são secretados no leite materno e como se desconhecem os efeitos sobre o desenvolvimento da criança, aconselha-se que as mães não amamentem.

Crianças

Os antipsicóticos são usados para sintomas-alvo, tais como agitação psicomotora, agressividade,

tiques, movimentos estereotipados, delírios e alucinações. Como as crianças podem ter dificuldades de verbalizar, deve-se estar mais atento aos efeitos colaterais e adversos. Doses usuais: 3 a 6 mg/kg/dia para os de baixa potência, e 0,5 a 1 mg/kg/dia para os de alta potência.⁹

Idosos

Os antipsicóticos devem ser iniciados com doses baixas 5 a 10 mg/dia e aumentados lentamente se necessário. Usam-se sempre doses menores (metade a um terço das doses usuais para adultos jovens), em função do metabolismo hepático mais lento e da maior sensibilidade aos efeitos anticolinérgicos e antidopaminérgicos. A escolha do antipsicótico mais apropriado deve ser feita pelo perfil de efeitos colaterais. A periciazina deve ser usada com cautela devido aos seus efeitos hipotensores e cardiotoxicos.^{1,3}



LABORATÓRIO

Interfere nos exames imunológicos para gravidez (falso-positivo ou negativo), bilirrubina urinária (falso-positivo) e secreção do ACTH (reduzido).

Aumenta o intervalo QT, deprime o ST, podendo ocorrer alterações na condução AV.

Não está estabelecida a concentração sérica terapêutica.



PRECAUÇÕES

1. Deve-se realizar exames da crase sangüínea, na qual a periciazina pode interferir, aumentando o risco de agranulocitose e leucopenia.
2. Em pacientes epiléticos, há maior risco de piorarem as crises convulsivas.
3. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, já que um terço destes tumores são prolactino-dependentes; com o uso dessas drogas, pode ocorrer aumento nos níveis de prolactina e agravamento do tumor.
4. Estar atento quanto ao risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
5. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
6. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos. Administrar o medicamento preferencialmente à noite.

7. Realizar ECG quando se usam doses elevadas, ou quando o paciente apresentar alterações cardíacas.
8. Caso se realize ECT, é aconselhável retirar previamente o fármaco. Entretanto, em pacientes muito agitados, pode ser mantido.
9. Cuidar a exposição ao sol devido ao perigo de fotossensibilidade.
10. Ingerir o medicamento após as refeições para evitar picos séricos elevados (hipotensão).
11. A periciazina deve ser usada com precaução quando houver diminuição na contagem leucocitária ou em pacientes que estiverem recebendo drogas que causem leucopenia.
12. A administração por via oral deve ser feita durante ou após as refeições.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marder SR, Van Kammen DP. Dopamine Receptor Antagonists (Typical Antipsychotics) In: Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. v. 2.
2. Cechin EM, Quevedo J, Barrichelo T, Machado-Vieira R, Gentil V, Kapczinski F. Dose related effects of propericiazine in rats. Braz J Med Biol Res. 2003; 36 (2): 227-31.
3. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9. ed. New York: McGraw-Hill, 1996.
4. Marder SR. Antipsychotic Medications In: Schatzberg AF & Nemeroff CB. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1998.
5. Nishikawa T, Tanaka M, Tsuda A, Koga I, Uchida Y. Profilatic effects of neuroleptics in symptom-free schizophrenics: a comparative dose-response study of timiperone and sulpiride. Biol Psychiatry 1989; 25 (7): 861-66.
6. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Textbook of Psychiatry. 2 ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
7. Maes M, Delange J, Ranjan R. Drug treatment of mania: a critical review. Acta Psychiatr Scand 1998; 97 (6): 387-97.
8. Shader RI. Manual of psychiatric therapeutics. 2. ed. Boston: Little, Brown and Company, 1994.
9. Bezchlibnyk-Butler RZ, Jeffries JS. Clinical handbook of psychotropic Drugs. 2.ed. Toronto: Hogrefe & Huber Publishers, 1996.



PIMOZIDA

ORAP (Janssen-Cilag)

- Embalagens com 20 comprimidos de 1 e 4 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A pimozida é um antipsicótico da classe das difenilbutilpiperidinas, que possui uma estrutura similar às butirofenonas. Seu início de ação é lento, com baixos níveis de absorção e eliminação. A sua meia-vida é longa (50 a 200 horas) – maior que a do haloperidol – o que possibilita uma dosagem única diária ou até mesmo em dias alternados. Foi demonstrada ainda sua efetividade com ingestão 4 vezes por semana e no tratamento de manutenção com uma única ingestão por semana.¹

É uma droga muito lipossolúvel; por essa razão, distribui-se amplamente nos tecidos. A liberação lenta dos depósitos teciduais retarda sua eliminação, que é feita pela metabolização hepática e pela excreção renal de seus metabólitos. Estão principalmente envolvidos no metabolismo da pimozida os citocromos CYP3A e CYP3A2, podendo ainda inibir o metabolismo de drogas que sejam substratos do CYP2D6.²

As doses variam de 2 a 10 mg/dia, sendo que, na Europa, utilizam-se doses de até 20 mg/dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Bloqueia principalmente os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, parece bloquear também os auto-receptores pré-sinápticos, o que explicaria seu efeito sobre sintomas negativos. É um antagonista de D2, D3 e D4. Bloqueia, também, em grau menor, receptores colinérgicos, histaminérgicos e 5-HT2. Produz pouco ou nenhum bloqueio α -adrenérgico, causando pouca sedação e hipotensão. Interage ainda com receptores opiáceos, atuando de forma mista (agonista/antagonista).

É pouco eficaz no tratamento de episódios psicóticos agudos em função de seu início de ação lento e de não possuir propriedades sedativas.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: parkinsonismo, síndrome extrapiramidal, rigidez muscular, tremores finos.

Menos comuns: acatisia, agitação, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG (prolongamento de intervalo QT), alteração na função hepá-

tica, amenorréia, anorgasmia, arritmias, aumento do apetite, boca seca, bradicardia, cáries, constipação, convulsão, crises oculógiras, déficit de atenção, diminuição da libido, diminuição do limiar convulsivante, discinesia tardia, distonia, ejaculação retardada, febre, fraqueza, galactorréia, ginecomastia, hiperkinesia, hiporreflexia, hipotensão postural, icterícia, impotência, insônia, irregularidades menstruais, náuseas, *rash* cutâneo, sedação, síndrome neuroléptica maligna, sudorese, tonturas, torcicolo, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- síndrome de Gilles de la Tourette;^{3,4}
- esquizofrenia (especialmente na fase de manutenção de antipsicótico e em pacientes com sintomas negativos);⁵
- síndromes psicóticas orgânicas;
- transtornos delirantes;
- tiques.^{3,6}

Evidências incompletas:

- distúrbio do corpo dismórfico;
- autismo infantil;
- tricotilomania (em baixas doses) associada a ISRSs;⁷
- síndromes dolorosas (dor pós-herpética e neuralgia do trigêmeo);
- delírios de parasitose.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

- Síndrome congênita do intervalo QT longo;
- insuficiência hepática grave;
- doença de Parkinson;
- insuficiência cardíaca ou taquicardia preexistentes;
- arritmias cardíacas.



INTOXICAÇÃO

A pimozida é uma droga com baixo risco de toxicidade. Se ocorrer intoxicação, o tratamento deve ser sintomático, uma vez que não há antídoto. Em doses elevadas, pode haver agravamento de sintomas extrapiramidais, hipersalivação, sudorese, rigidez, distonias e arritmias cardíacas.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A pimozida parece não ser teratogênica, mas deve-se considerar a relação risco/benefício. Não há dados suficientes para se chegar à conclusão de que é uma droga segura na gestação. Nessa situação, prefere-se o uso de antipsicóticos potentes como o haloperidol.

Lactação

Não se sabe o quanto passa para o leite materno; em princípio, recomenda-se não amamentar.

Crianças

Administrar com cautela. A meia-vida é de 24 a 192 horas. Usam-se doses menores (± 2 mg) em crianças com síndrome de Gilles de la Tourette. Também é usada em transtornos autistas hipo ou normoativos. A dose diária não deve exceder 0,3 mg/kg de peso devido ao potencial de cardiotoxicidade.

Idosos

Administrar com cautela principalmente em cardiopatas devido ao risco de causar alterações na condução cardíaca.^{9,10}



PRECAUÇÕES

1. Realizar um ECG prévio em pacientes com cardiopatia ou risco de arritmia.
2. Evitar o uso em pacientes com doença cardíaca, bem como a elevação das doses muito rapidamente.
3. Evitar o uso associado de álcool e outros depressores do SNC. Na troca de um neuroléptico mais sedativo pela pimozida, pode ocorrer agitação.
4. Nas mulheres em idade fértil, avaliar a possibilidade de gravidez antes de prescrever a droga.
5. Evitar a prescrição simultânea de outros fármacos que aumentem o intervalo QT (outros antipsicóticos, antiarrítmicos).
6. Fazer monitorização cardíaca com doses superiores a 12 mg/dia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Opler LA, Feinberg SS. The role of pimozide in clinical psychiatry: a review. *J.Clin. Psychiatry* 1991; 52: 221-233.
2. Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Ko JW, Flockhart DA. Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozide. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285 (2): 428-37.

3. Muller-Vahl KR. The treatment of Tourette's syndrome: current opinions. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3 (7): 899-914.

4. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C. et al. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1057-62.

5. Sultana A, McMonagle T. Pimozide for schizophrenia or related psychoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3): CD001949.

6. [No authors listed] Short-term versus longer term pimozide therapy in Tourette's syndrome: a preliminary study. *Neurology* 1999; 52 (4): 874-7.

7. Stein DJ, Hollander E. Low-dose pimozide augmentation of serotonin reuptake blockers in the treatment of trichotillomania. *J. Clin. Psychiatry* 1992; 53: 123-126.

8. Wenning MT, Davy LE, Catalano G, Catalano MC. Atypical antipsychotics in the treatment of delusional parasitosis *Ann Clin Psychiatry* 2003; 15 (3-4): 233-9.

9. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001;158 (11): 1774-82.

10. Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Simard C, Turgeon J. J Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2001; 6 (3): 255-60.



PINDOLOL

VISKEN (Lab. Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 e 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O pindolol é rápido e quase completamente absorvido (mais de 95%). Apresenta alta biodisponibilidade (87%), e seu pico sérico é atingido 1 hora após a administração oral. Liga-se a proteínas plasmáticas em 40%. A meia-vida de eliminação é de 3 a 4 horas, sendo que 30 a 40% são excretados inalterados na urina, enquanto 60 a 70% por via renal e hepática, como metabólitos inativos.

O pindolol tem sido utilizado no tratamento do transtorno de déficit de atenção com hiperatividade para acelerar e potencializar os efeitos dos antidepressivos no tratamento da depressão, do pânico, da ansiedade generalizada e no tratamento de comportamentos impulsivos e agressivos em pacientes com problemas cerebrais ou esquizofrenia.

Um ensaio clínico randomizado comparou a eficácia e a tolerância do pindolol com a do metilfeni-

dato. O estudo envolveu 52 crianças de 7 a 13 anos e durou 4 semanas. As crianças eram portadoras de TDAH com co-morbidade de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e problemas de conduta. O pindolol teve uma eficácia semelhante à do metilfenidato em reduzir a hiperatividade e os problemas de conduta em casa e a hiperatividade na escola. Entretanto, foi menos efetivo nas testagens psicológicas, nos problemas de conduta na escola, apresentando maior incidência de parestesias, pesadelos e alucinações do que o metilfenidato ou o placebo.¹

Estudos recentes têm testado a eficácia do pindolol em aumentar a resposta dos antidepressivos na redução dos sintomas de depressão. Os resultados, entretanto, têm sido contraditórios.²⁻⁸ Em um ensaio controlado, envolvendo 55 pacientes que não estavam respondendo adequadamente ao uso de fluoxetina, a resposta foi mais rápida e 16% superior no grupo ao qual foi adicionado pindolol em relação ao placebo.² Também foi observada uma aceleração do início da resposta terapêutica, com a adição do pindolol, em pacientes que estavam utilizando paroxetina.^{3,4} Um dos estudos sugere que a adição seja mantida durante todo o tempo de tratamento.³ Entretanto, um outro estudo, comparando a adição de mianserina ou pindolol em pacientes com depressão resistentes que estavam utilizando fluoxetina, observou que a mianserina, mas não o pindolol encurtou o tempo de latência para início da ação antidepressiva.⁵ Da mesma forma, outros estudos de adição do pindolol foram negativos.⁶⁻⁸ Além disso, foram observado efeitos colaterais como quedas de pressão e redução da frequência cardíaca.⁸ Por fim, um ensaio com 20 pacientes sugeriu que a adição do pindolol ao ECT aumentou o efeito em alguns pacientes deprimidos já a partir da sexta sessão.⁹

Também tem sido tentada a adição do pindolol para potencializar a ação dos antidepressivos ISRSs em pacientes com fobia social generalizada,¹¹ e em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo refratários.¹²

Finalmente, deve-se mencionar que foram realizados alguns ensaios clínicos, embora com número pequeno de pacientes, com a finalidade de verificar a eficácia do pindolol na redução de comportamento impulsivo, explosivo e de outros comportamentos anormais em consequência de traumatismo craniano ou doença cerebral¹³ e no controle dos episódios de agressividade em pacientes esquizofrênicos.¹⁴ Teria a vantagem adicional de não provocar sedação e de não perder o efeito com o passar do tempo.¹³

A dose a ser administrada consiste em 2,5 mg 3 vezes ao dia. Caso não haja resposta em pacientes de elevado peso corporal, quando não houver diminuição da pressão sanguínea ou do pulso, as doses podem ser elevadas. Em idosos e indivíduos com pressão arterial e pulso baixos, recomendam-se doses menores – 2,5 mg 2 vezes ao dia. Na retirada abrupta da droga, reações adversas são raras e em menor grau do que as que ocorrem com o metoprolol.¹⁵ Recomenda-se, por prudência, que a retirada da droga seja gradativa, reduzindo para 2 tomadas diárias, de 2,5 mg, por 1 ou 2 semanas, para tomada única diária de 2,5 mg, pelo mesmo período, para então se suspender o uso.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O pindolol é um antagonista não-seletivo de receptores noradrenérgicos, com atividade simpaticomimética intrínseca e possuidor de pouca ou nenhuma ação de estabilizador de membrana. Além disso, atua como antagonista seletivo dos receptores 5HT1A e 5HT1B.

Estudos eletrofisiológicos e experimentos de microdiálise sugeriram que o pindolol acelera o efeito dos inibidores da recaptação de serotonina devido ao bloqueio do mecanismo de *feedback* negativo nos receptores somatodendríticos 5HT1A. Resultados de estudos com animais sugerem que adição de pindolol bloqueia o decréscimo da atividade serotoninérgica neuronal causada pelos ISRSs, podendo aumentar a ação dessas drogas.¹⁶

A associação com ISRSs reduzindo o período de latência e/ou aumentando a eficácia pode ser devida à interação farmacodinâmica existente entre os medicamentos, envolvendo os auto-receptores somatodendríticos 5HT1A.

A interação farmacocinética envolvendo CP-450 é considerada um mecanismo adicional na justificativa da redução do período de latência, envolvendo a associação de ISRSs e pindolol; enquanto ocorrer a inibição do CP-450 por ISRSs, o pindolol permanecerá por mais tempo na forma original, ampliando a sua atuação nos auto-receptores 5HT1A. Então, o antagonismo destes com a administração concomitante de ISRSs promove um aumento imediato e sustentado na concentração extracelular de 5HT no córtex e no hipocampo de ratos. A administração simultânea de pindolol e fluoxetina aumenta rapidamente os níveis hipotalâmicos de serotonina em roedores, 2 a 3 vezes

superior ao observado com administração isolada de fluoxetina.⁸



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: câibras musculares, cefaléia, distúrbios do sono, fadiga, hipotensão, náuseas, tontura, tremor.

Menos comuns: alucinações, depressão, reações cutâneas.

Indicações em psiquiatria

Evidências consistentes de eficácia:

- transtorno de déficit de atenção com hiperatividade.¹

Evidências incompletas:

- aceleração e potencialização dos efeitos dos antidepressivos no tratamento da depressão;²⁻⁹
- aceleração e potencialização dos efeitos da eletroconvulsoterapia;¹⁰
- potencialização dos antidepressivos no tratamento da fobia social;¹¹
- potencialização dos IRS em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo refratário;¹²
- comportamentos impulsivos e agressivos em pacientes com problemas cerebrais;¹³
- agressividade em pacientes esquizofrênicos.¹⁴

Obs.: O pindolol é utilizado em cardiologia no tratamento da hipertensão arterial, da angina pectoris (prevenção de crises), taquicardia sinusal e atrial, taquicardia paroxística, taquicardia em pacientes com *flutter* atrial ou fibrilação, extrasístoles supraventriculares, síndrome cardíaca hipercinética.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Asma brônquica;
- insuficiência cardíaca refratária a digitálicos;
- *cor pulmonale*;
- bradicardia acentuada;
- bloqueio atrioventricular do 2º ou 3º graus.



INTOXICAÇÃO

Normalmente a dose excessiva de pindolol não requer tratamento especial.

Manejo

- Monitorização contínua;
- 0,5 a 1 mg (ou mais) de sulfato de atropina via intravenosa; alternativamente, cloridrato de isoprenalina, injeção endovenosa lenta, iniciando-se com 5 µg/min até se obter o efeito desejado;
- em casos refratários: cloridrato de glucagon, 8 a 10 mg, administração parenteral; a injeção pode ser repetida e, se necessário, seguida por uma infusão endovenosa de 1 a 3 mg/hora.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

No tratamento de mulheres grávidas com hipertensão, o pindolol demonstrou ser eficaz e bem tolerado sem causar efeitos desfavoráveis no feto; entretanto (ainda que raramente), pode ocorrer bradicardia ou hipoglicemia em recém-nascidos de mães que receberam pindolol. Ele atravessa a barreira placentária e passa em pequenas quantidades para o leite materno.

Crianças

É uma das opções no tratamento do TDAH embora tenha menor eficácia que o metilfenidato e provoque mais efeitos colaterais como parestesias, pesadelos e alucinações. As doses utilizadas são de 40 mg/dia.¹

Idosos

Em idosos, recomenda-se doses menores de pindolol.



PRECAUÇÕES

1. Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser adequadamente digitalizados antes do tratamento com pindolol.
2. Monitorizar cuidadosamente a função cardiovascular durante anestesia geral em pacientes tratados com β-bloqueador.
3. Apesar de ser pouco provável que o pindolol apresente hiperexcitabilidade de rebote dos β-bloqueadores após cessação abrupta do tratamento crônico, devido à sua atividade simpaticomimética intrínseca, aconselha-se redução progressiva da dose.
4. Não interromper o uso de β-bloqueadores em portadores de feocromocitoma que forem utilizar pindolol.
5. Se for administrado a pacientes que recebem tratamento antidiabético, deve-se ter cuida-

do, pois pode ocorrer hipoglicemia durante jejum prolongado e alguns dos seus sintomas (taquicardia, tremor) mascarados. Os pacientes podem ser treinados a reconhecer a sudorese como principal sintoma de hipoglicemia durante tratamento com β -bloqueador.

6. Os pacientes devem ter cuidado na condução de veículos ou na operação de máquinas, pois pode ocorrer tontura ou fadiga durante o início do tratamento.
7. Em casos de grave comprometimento da função renal ou hepática, pode ser necessária redução da dose.
8. Atenção para a possibilidade de desenvolvimento de quadro de hipomania quando da associação entre o pindolol e um ISRS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Swaab-Barneveld H, Kuiper M. Pindolol and methylphenidate in children with attention-deficit hyperactivity disorder. Clinical efficacy and side-effects. *J Child Psychol Psychiatry* 1996; 37 (5): 587-95.
2. Perez V, Puigdemont D, Gilaberte I, Alvarez E, Artigas F; Grup de Recerca en Trastorns Afectius. Augmentation of fluoxetine's antidepressant action by pindolol: analysis of clinical, pharmacokinetic, and methodologic factors. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (1): 36-45.
3. Zanardi R, Artigas F, Franchini L, Sforzini L, Gasperini M, Smeraldi E, Perez J. How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17 (6): 446-50.
4. Bordet R, Thomas P, Dupuis B. Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Reseau de Recherche et d'Experimentation Psychopharmacologique*. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (10): 1346-51.
5. Maes M, Libbrecht I, van Hunsel F, Campens D, Meltzer HY. Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (2): 177-82.
6. Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Grup de Recerca en Trastorns Afectius*. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (4): 375-9.
7. Moreno FA, Gelenberg AJ, Bachar K, Delgado PL. Pindolol augmentation of treatment-resistant depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (10): 437-9.
8. Berman RM, Darnell AM, Miller HL, Anand A, Charney DS. Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (1): 37-43.
9. Berman RM, Anand A, Capiello A, Miller HL, Hu XS, Oren DA, Charney DS. The use of pindolol with fluoxetine in the treatment of major depression: final results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Biol Psychiatry*. 1999; 45 (9): 1170-7.
10. Shiah IS, Yatham LN, Srisurapanont M, Lam RW, Tam EM, Zis AP. Does the addition of pindolol accelerate the response to electroconvulsive therapy in patients with major depression? A double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (3): 373-8.
11. Stein MB, Sareen J, Hami S, Chao J. Pindolol potentiation of paroxetine for generalized social phobia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10): 1725-7.
12. Dannon PN, Sasson Y, Hirschmann S, Iancu I, Grunhaus LJ, Zohar J. Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000; 10 (3): 165-9.
13. Greendyke RM, Kanter DR. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1986; 47 (8): 423-6.
14. Caspi N, Modai I, Barak P, Waisbourd A, Zbarsky H, Hirschmann S, Ritsner M. Pindolol augmentation in aggressive schizophrenic patients: a double-blind crossover randomized study. *Int Clin Psychopharmacol* 2001; 16 (2): 111-5.
15. Szecei E, Kohlschutter S, Schiess W, Lang E. Abrupt withdrawal of pindolol or metoprolol after chronic therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 13 (Suppl 2): 353S-357S.
16. Romero L, Bel N, Artigas F e cols. Effect of pindolol on the function of pre- and postsynaptic 5-HT_{1A} receptors: in vivo microdialysis and electrophysiological studies in the rat brain. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 349-360.



PIPOTIAZINA

PIPORTIL (Lab. Aventis-Pharma)

- Embalagens com 20 comprimidos de 10 mg.

PIPORTIL L4 (Lab. Aventis-Pharma)

- Embalagens com 1 ampola de 4 mL ou 3 ampolas de 1 mL. Cada mL contém 25 mg de éster palmítico de pipotiazina.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

É um antipsicótico potente do grupo das fenotiazinas piperazínicas. Como os demais fármacos do grupo, é bem-absorvida por via oral, com alta taxa de ligação protéica (90%). É metabolizada em nível hepático e excretada pelo rim.

A pipotiazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos como a esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão grave, agitação em pacientes com

retardo mental e até mesmo em psicoses na infância, entre outros.

A dose oral média varia entre 10 a 20 mg/dia (equivalendo 5 a 10 mg de haloperidol).^{1,2}

A dose na forma de depósito (*depot*) inicial é de 100 mg, administrada por via intramuscular. O intervalo médio entre as injeções é de 30 dias. Uso exclusivo intramuscular (de preferência nas nádegas, profundo).¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Antagonista da dopamina, atuando na via mesolímbica, principalmente em receptores do tipo D2, é um antipsicótico de alta potência. Produz bloqueio dopaminérgico junto aos gânglios da via nigro-estriatal da base, causando sintomas extrapiramidais. Age no trato túbero-infundibular do hipotálamo, podendo provocar elevação dos níveis de prolactina.^{3,4}

Sua ação (mais rara) como antagonista dos receptores muscarínico-colinérgicos provoca sintomas como constipação e boca seca.^{3,4}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento do apetite, boca seca, constipação, hipotensão postural, sedação, síndrome extrapiramidal, taquicardia, tonturas.^{5,6}

Menos comuns: abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorréia, anemia aplástica, anemia hemolítica, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises oculógiras, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ejaculação retardada, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retinopatia pigmentar (dose-dependente), rigidez muscular, salivação, síndrome neuroléptica maligna, torcicolo, tremores finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada.^{5,6}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia (crises agudas e manutenção);⁷
- esquizofrenia (manutenção);^{8,9}
- episódio maníaco agudo psicótico grave, como adjuvante do estabilizador de humor;
- depressão psicótica;
- psicose induzida por drogas;
- episódios psicóticos em geral;
- transtorno de tiques;
- em psicóticos com pouca adesão ao tratamento (*depot*);
- transtorno esquizoafetivo;
- *delirium*;
- transtorno delirante paranóide.^{5,6}

Evidências incompletas:

- transtornos de personalidade (impulsividade ou agitação);
- agitação ou quadros psicóticos em síndromes demenciais.^{5,6}

Uso não-psiquiátrico:

- doença de Huntington.^{5,6}



CONTRA-INDICAÇÕES

São relativas, devendo ser avaliado o risco/benefício.

- Alergia ao fármaco;
- DBPOC (diminui as secreções pulmonares);
- síndrome de Sjögren (xerofthalmia, xerostomia e artrite);
- epilepsias (diminuem o limiar convulsivante);
- câncer de mama (aumenta os níveis de prolactina);
- bexiga neurogênica (retenção urinária);
- hipertrofia de próstata (retenção urinária);
- uso de lentes de contato (diminui o lacrimejamento);
- gravidez e amamentação;
- doença de Parkinson (pode agravar).



INTOXICAÇÃO

Excitação do SNC com agitação, *delirium* e sintomas extrapiramidais graves como tremores, rigidez muscular e catatonía. Podem ocorrer arritmias cardíacas e bloqueio AV, mais comuns com neurolépticos de baixa potência.

Manejo

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático.

Medidas a serem adotadas:

- lavagem gástrica (no período inicial);
- não provocar vômitos (risco de aspiração);
- manter vias aéreas permeáveis;
- em caso de sintomas extrapiramidais graves, usar antiparkinsonianos (com precaução).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não existem estudos controlados sobre o uso desse fármaco em gestantes. Prefere-se usar drogas mais estudadas nessa situação, como o haloperidol.¹⁰

Lactação

Como não há dados conclusivos sobre esse assunto, recomenda-se que as mães usando pipotiazina não amamentem.¹¹

Crianças

Ver "Clorpromazina".

Idosos

Possuem o metabolismo hepático mais lento e são mais sensíveis ao antagonismo da dopamina e aos efeitos anticolinérgicos. Deve-se começar com doses mínimas e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-las.



LABORATÓRIO

- Interfere nos exames imunológicos para gravidez (falso-positivo ou negativo), bilirrubina urinária (falso-positivo) e secreção de ACTH (reduzido).



PRECAUÇÕES

1. Aumenta o intervalo QT, deprime o ST, podendo ocorrer alterações na condução AV.
2. Deve-se realizar exames da crase sangüínea, pois a pipotiazina aumenta o risco de agranulocitose e leucopenia.
3. Em pacientes epiléticos, há maior risco de haver piora das crises convulsivas.
4. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, já que um terço des-

ses tumores são prolactino-dependentes; com o uso dessas drogas, pode ocorrer um aumento nos níveis de prolactina.

5. Ter cuidado em relação ao risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
6. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
7. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos. Administrar o medicamento preferencialmente à noite.
8. Realizar ECG quando se usam doses elevadas, ou quando o paciente apresentar alterações cardíacas.
9. Caso se realize ECT, é aconselhável retirar previamente o fármaco. Entretanto, em pacientes muito agitados, pode ser mantido.
10. É preciso ter cautela quanto à exposição ao sol devido ao perigo de fotossensibilidade.
11. Ingerir o medicamento após as refeições para evitar picos séricos elevados (hipotensão).
12. Lembrar de variar os locais de aplicação e de não utilizar mais de 3 mL em um mesmo local quando os pacientes estiverem usando a forma *depot* IM.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3ª ed. 1997; Am Psychiatric Press, Washington DC.
2. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003; 349 (18): 1738-49.
3. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological basis of therapeutics, 9ª ed. 1996; 18: 399-430. McGraw-Hill, New York, USA.
4. Stahl SM. Essencial Psychopharmacology 2ª ed. 2000; Cambridge University Press.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161 (2 Suppl): 1-56.
6. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs 12 ed. 2002; Hogrefe & Huber Publishers.
7. Bechelli LP, Ruffino-Netto A, Hetem G. A double-blind controlled trial of pipotiazine, haloperidol and placebo in recently-hospitalized acute schizophrenic patients. Braz J Med Biol Res 1983; 16 (4): 305-11.
8. Johnston RE, Niesink F. A versatile new sustained-action neuroleptic: pipotiazine palmitate in psychiatric practice. J Int Med Res 1979; 7 (3): 187-93.
9. Burch EA Jr, Ayd FJ Jr. Depot pipotiazine 1970-1982: a review. J Clin Psychiatry 1983; 44 (7): 242-7.
10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba M. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy:

dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592-606.

11. Llewellyn A, Stowe, Z.N. Psychotropic medications in lactation. J Clin Psychiatry 1998; 59 (2): 41-52.



PROMETAZINA

FENERGAN (Lab. Aventis Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos de 25 mg;
- frascos com 100mL de solução: adulto 5 mg/mL; infantil: 2,5 mg/mL;
- estojos com 25 ampolas de 2 mL com 50 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A prometazina é rapidamente absorvida por via oral. O efeito sedativo inicia depois de 20 minutos; o máximo é atingido em 1 hora e se mantém por 4 a 6 horas. A metabolização é hepática, e a excreção, urinária.

A prometazina é uma fenotiazina sem propriedades antipsicóticas. Em psiquiatria, serve como sedativo nas doses de 25 a 100 mg por via oral.^{1,2} Também é utilizada por via parenteral IM associada com antipsicóticos (p. ex., haloperidol + prometazina [1 ampola IM de cada]) no tratamento de agitação psicomotora em pacientes com transtornos mentais graves.³

Há alguma evidência de seu uso em combinação com antipsicóticos com a finalidade de aliviar sintomas extrapiramidais.⁴

Para crianças, as doses sedativas da prometazina ficam em torno de 0,5 a 1 mg/kg/dose. Pode ser usada em associação com clorpromazina para sedação pré-operatória em crianças.⁵



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Bloqueia receptores histamínicos centrais. Também possui propriedades anticolinérgicas.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, dor epigástrica, retenção urinária, sonolência, tonturas, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia;^{1,2}
- potencialização de efeitos sedativos dos antipsicóticos em situações de agitação psicomotora;³
- náuseas e vômitos;
- alergias.

Evidências incompletas:

- tratamento de efeitos colaterais extrapiramidais dos antipsicóticos;⁴
- adjuvante na sedação pré-operatória em crianças.⁵



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Hipersensibilidade ao fármaco.

Relativas

- Hipertrofia prostática;
- glaucoma de ângulo fechado;
- asma.



INTOXICAÇÃO

Caracteriza-se por um quadro de confusão mental com taquicardia, midríase, podendo levar ao coma e à morte. As medidas de apoio são as únicas utilizadas nesses casos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A prometazina não está liberada para o uso em mulheres grávidas, devendo então ser evitada.

Lactação

A prometazina é excretada no leite materno; por isso, não é recomendada durante a amamentação.

Crianças

Essa droga é liberada para uso em crianças. Há, no entanto, uma possibilidade aumentada de haver reação paradoxal de excitação.

Idosos

Para esse grupo de pacientes, esse fármaco deve ser usado com cautela especialmente se em combinação com outras drogas com potencial anticolinérgico, como antipsicóticos de baixa potência e antidepressivos tricíclicos, podendo levar a quadros de confusão mental e desorientação.



LABORATÓRIO

A prometazina parece interferir em testes de gravidez e de glicemia.



PRECAUÇÕES

1. Por ser uma droga sedativa, devendo-se alertar os pacientes para evitarem temporariamente dirigir veículos ou operar máquinas pesadas que exijam reflexos rápidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, De Battista C. Antidepressants. In: Manual of Clinical Psychopharmacology. 4th ed. American Psychiatric Publishing Inc. 2003.
2. Kaplan BJ, Sadock VA. Dopamine receptor antagonist: Typical Antipsychotics. In: Pocket Handbook of Psychiatric Drug 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001.
3. TREC Collaborative Group. Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. BMJ 2003; 327 (7417): 708-13.
4. Perenyi A, Goswami U, Frecska E, Majlath E, Barcs G, Kassay-Farkas A. A pilot study of the role of prophylactic antiparkinson treatment during neuroleptic therapy. Pharmacopsychiatry 1989; 22 (3): 108-10.
5. Terndrup TE, Dire DJ, Madden CM, Gavula D, Cantor RM. Comparison of intramuscular meperidine and promethazine with and without chlorpromazine: a randomized, prospective, double-blind trial. Ann Emerg Med 1993; 22 (2): 206-11.



PROPRANOLOL

ANTITENSIN (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 40 comprimidos de 40 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 80 mg.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL (Lab. União Química)

- Caixas com 20, 30 e 40 comprimidos de 40 mg.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL (Lab. Germed)

- Caixas com 60 comprimidos de 10, 40 e 80 mg.

CLORIDRATO DE PROPRANOLOL (Lab. Neo Química)

- Caixas com 30 comprimidos de 40 e 80 mg.

INDERAL (Lab. AstraZeneca)

- Caixas com 24 comprimidos de 10 mg;
- caixas com 20 comprimidos 40 e 80 mg.

PROPRANOLOL (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 30 e 40 comprimidos de 40 mg;
- caixas com 20 e 30 comprimidos de 80 mg.

PROPRANOLOL (Lab. Ayerst)

- Caixas com 20 comprimidos de 10, 40 e 80 mg;
- caixas com 10 ampolas de 1 mL com 1 mg por ampola.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O propranolol é, dentre os β -bloqueadores, o mais lipofílico; portanto, o mais potente em nível central, e com ação periférica concomitante. Trata-se de um composto não-seletivo, ou seja, bloqueia tanto receptores β -1 quanto β -2-adrenérgicos. Possui uma meia-vida de 3 a 6 horas. A absorção oral é quase total, sendo hepáticas sua excreção e sua metabolização.

Os β -bloqueadores, como o propranolol, têm uso limitado em psiquiatria. Têm sido utilizados com a finalidade de reduzir os sintomas somáticos (particularmente os sintomas autonômicos, como taquicardia e palpitações), em situações de ansiedade e estresse, incluindo a ansiedade de desempenho em situações de exposição social e na síndrome de abstinência. Têm sido adotados ainda no controle de efeitos colaterais de medicamentos, como tremores, acatisia e comportamento agressivo.¹

O propranolol revelou-se ineficaz em controlar os ataques de pânico em vários estudos, embora eventualmente tenha provocado algum alívio para alguns pacientes com sintomas somáticos residuais, como palpitações e taquicardia, quando combinado com outras drogas anti-pânico. Como os β -bloqueadores podem induzir depressão, devem ser administrados com cuidado nesse transtorno, pois com muita frequência portadores do transtorno do pânico apresentam depressão associada.²⁻⁴ Um estudo verificou eficácia semelhante, do propranolol em relação à do alprazolam.

lam. Utilizou, entretanto, ao redor de 180 mg/dia ao dia.⁵

Foi empregado também para combater os sintomas autonômicos que ocorrem em síndromes de abstinência. Um estudo verificou que ele pode reduzir os sintomas autonômicos que ocorrem no início da síndrome de abstinência à cocaína e melhorar a resposta ao tratamento especialmente em pacientes que apresentam sintomas graves de abstinência na retirada da droga.⁶

Os resultados de um ensaio aberto, utilizando 40 mg de propranolol 3 vezes ao dia durante 7 dias, e um estudo-piloto randomizado com 40 mg de propranolol 4 vezes ao dia durante 10 dias depois de um estresse agudo, sugerem que a administração possa prevenir o desencadeamento subsequente do estresse pós-traumático.⁷⁻⁸ Esses resultados demandam estudos controlados para verificar o quanto esse efeito preventivo é verdadeiro.

Os resultados dos estudos em relação ao uso do propranolol para controle da acatisia induzida pelos neurolépticos são controversos. Dois estudos verificaram uma resposta favorável,^{9,10} mas outro obteve resultados negativos.¹¹ Tem sido adotado ainda para reduzir o tremor induzido por drogas, como os neurolépticos, os ISRSs e o lítio. Esse efeito, entretanto, não tem sido estudado de forma sistemática. Um estudo controlado encontrou resultados negativos no tratamento do tremor induzido por neurolépticos.¹² Por fim, deve-se mencionar que o propranolol pode ser útil no controle de comportamento agressivo em alguns pacientes hospitalizados cronicamente.¹³

A posologia varia de acordo com a indicação: para estados ansiosos que se manifestam em situações de exposição pública (fobia social), usa-se em torno de 10 a 40 mg em dose única, 20 a 30 minutos antes da situação ansiogênica. Para o tremor provocado pelo lítio, a dose recomendada varia de 20 a 160 mg/dia dividida em 2 a 3 tomadas diárias. Na utilização para controle da acatisia, um estudo mostrou que doses de 120 mg/dia foram eficazes, sendo, porém, necessário utilizá-las durante vários dias.⁹ Para agressividade em pacientes com síndrome cerebral orgânica, a dose sugerida varia de 40 a 520 mg/dia divididas em 2 a 4 vezes ao dia.

O propranolol deverá sempre ser iniciado em doses pequenas, como 10 a 20 mg 2 vezes ao dia, aumentando-se gradualmente até que os efeitos benéficos tenham sido alcançados. Os parâmetros que podem ser usados são a pressão arterial (min

– 90/60) e a frequência cardíaca (min – 55). Devido à sua meia-vida curta, sempre deve ser usado em várias doses diárias. Embora aparentemente não ocorram outros sintomas de retirada, existe o risco de hipertensão de rebote, razão pela qual a retirada desse fármaco também deve ser gradual, particularmente quando foram utilizadas doses elevadas por tempo prolongado.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: alteração do ECG, bradicardia, broncoespasmo, depressão, fraqueza, fadiga, hipotensão, sonolência.

Menos comuns: asma, constipação, diarreia, disforia, diminuição da libido, dor abdominal, delirium, hipoglicemia, impotência, insônia, pesadelos, psicose, redução na circulação periférica (frio nos pés e nas mãos), doença de Raynaud, doença de Peyronie, síndrome de retirada, náuseas, tonturas.

Indicações em psiquiatria

Evidências consistentes de eficácia:

- sintomas autonômicos em situações de ansiedade ou estresse;¹
- sintomas autonômicos em situações de exposição social (ansiedade de performance).¹

Evidências incompletas:

- acatisia;⁹⁻¹¹
- tremor induzido por drogas;¹²
- sintomas autonômicos em síndromes de abstinência na retirada de drogas ou de álcool;⁶
- prevenção de estresse pós-traumático;^{7,8}
- controle da agressividade em pacientes hospitalizados.¹³

Obs.: Em medicina, o propranolol é utilizado como anti-hipertensivo e antiarrítmico, e eventualmente na profilaxia da enxaqueca.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Asma brônquica ou broncoespasmo;
- DPBOC;
- bradicardia sinusal;
- choque cardiogênico;
- insuficiência cardíaca;
- diabetes melito insulino-dependente;
- síndrome de Raynaud;
- bloqueio átrio-ventricular a partir do 2º grau.



INTOXICAÇÃO

Pode ocorrer intoxicação em doses acima de 160 mg. Sintomas: hipotensão, bradicardia, broncoespasmo, insuficiência cardíaca, náuseas, vômitos, cólicas abdominais, depressão, fadiga, desorientação, alucinações.

Manejo

- Monitoração dos sinais vitais. Se o quadro for grave, o paciente deve ser levado para uma UTI;
- Se a ingestão for recente, realizar lavagem gástrica, utilizar carvão ativado e laxantes.
- Prevenir o choque. Se houver risco: empregar plasma ou substitutos.
- Se houver bradicardia, utilizar atropina 1 a 2 mg EV.
- Realizar infusão venosa de glucagon (1 a 10 mg/hora);
- Em caso de hipotensão e insuficiência cardíaca, utilizar dobutamina (2,5 a 10 mg/min EV).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

As características farmacocinéticas do propranolol como meia-vida de eliminação, *clearance*, volume aparente de distribuição por quilograma de peso e biodisponibilidade em princípio não se alteram durante a gravidez.¹⁴ O propranolol é embriotóxico em animais em doses 10 vezes maiores do que as máximas recomendadas para o uso em humanos. Entretanto, uma revisão recente considerou o propranolol a droga mais segura para prevenção de enxaqueca durante a gravidez.¹⁵ Tem sido utilizado ainda no controle da hipertensão arterial durante a gravidez.¹⁶ Como ainda existem poucos estudos controlados utilizando o propranolol em larga escala em mulheres grávidas, sempre que possível, seu uso deve ser evitado durante a gravidez.

Lactação

O propranolol e os seus metabólitos são excretados no leite materno. A dose máxima de propranolol ingerida pelo bebê foi calculada como sendo de 7 microgramas de propranolol por 100 g de leite materno ou aproximadamente 0,1% da dose materna. Deve ser usado com cuidado em mulheres que estão amamentando.

Crianças

O propranolol tem seu uso liberado nessa faixa etária. O controle pode ser feito pelo ecocardiograma.



LABORATÓRIO

O propranolol pode alterar testes de função da tireóide, aumentando T4 e T3 reverso, e diminuindo T3.



PRECAUÇÕES

1. Suspender o medicamento caso esteja induzindo depressão.
2. Avaliar o risco/benefício de seu uso em pacientes que tenham problemas físicos, como insuficiência cardíaca, depressão, asma brônquica ou problemas circulatórios periféricos.
3. A retirada deve ser gradual para que não ocorra um rebote dos sintomas para os quais estava sendo utilizado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lader M. Beta-adrenoceptor antagonists in neuro-psychiatry: an update. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (6): 213-23.
2. Noyes R Jr, Anderson DJ, Clancy J, Crowe RR, Slymen DJ, Ghoneim MM, Hinrichs JV. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41 (3): 287-92.
3. Hayes PE, Schulz SC. Beta-blockers in anxiety disorders. *J Affect Disord*. 1987; 13 (2): 119-30.
4. Munjack DJ, Crocker B, Cabe D, Brown R, Usigli R, Zulueta A, McManus M, McDowell D, Palmer R, Leonard M. Alprazolam, propranolol, and placebo in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (1): 22-7.
5. Ravaris CL, Friedman MJ, Hauri PJ, McHugo GJ. A controlled study of alprazolam and propranolol in panic-disordered and agoraphobic outpatients. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11(6): 344-50.
6. Kampman KM, Volpicelli JR, Mulvaney F, Alterman AI, Cornish J, Gariti P, Cnaan A, Poole S, Muller E, Acosta T, Luce D, O'Brien C. Effectiveness of propranolol for cocaine dependence treatment may depend on cocaine withdrawal symptom severity. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63 (1): 69-78.
7. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L, Orr SP. Pilot study of secondary prevention of post traumatic stress disorder with propranolol. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (2): 189-92.
8. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, Marmar CR. Immediate treatment with propranolol

decreases post traumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry* 2003; 54 (9): 947-9.

9. Kramer MS, Gorkin R, DiJohnson C. Treatment of neuroleptic-induced akathisia with propranolol: a controlled replication study. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989; 11 (2): 107-19.

10. Duncan EJ, Adler LA, Stephanides M, Sanfilippo M, Angrist B. Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report. *Clin Neuropharmacol* 2000; 23 (3): 169-73.

11. Irwin M, Sullivan G, Van Putten T. Propranolol as a primary treatment of neuroleptic-induced akathisia. *Hillside J Clin Psychiatry* 1988; 10 (2): 244-50.

12. Metzger WS, Paige SR, Newton JE. Inefficacy of propranolol in attenuation of drug-induced parkinsonian tremor. *Mov Disord* 1993; 8 (1): 43-6.

13. Silver JM, Yudofsky SC, Slater JA, Gold RK, Stryer BL, Williams DT, Wolland H, Endicott J. Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11 (3): 328-35.

14. Smith MT, Livingstone I, Eadie MJ, Hooper WD, Triggs EJ. Chronic propranolol administration during pregnancy. Maternal pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25 (4): 481-90.

15. Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf* 1998; 19(5):383-8.

16. Paran E, Holzberg G, Mazor M, Zmora E, Insler V. Beta-adrenergic blocking agents in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33 (2): 119-23.



QUETIAPINA

SEROQUEL (Lab. AstraZeneca)

- Caixas com 14 comprimidos de 25 mg;
- caixas com 28 comprimidos de 100 mg;
- caixas com 28 comprimidos de 200 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A quetiapina (dibenzotiazepina) é um antipsicótico atípico. Após a administração oral, ocorre absorção rápida e completa, atingindo o pico de concentração sérica entre 1,2 e 1,8 horas. A biodisponibilidade não é afetada de forma significativa pela ingestão de alimentos, ligando-se a proteínas plasmáticas em 83%.¹ É metabolizada pelo sistema citocromo P450 CYP3A4. Aparentemente seus metabólitos não são ativos embora sejam fracos inibidores dos citocromos P450 1A2, 2C9 2C19 2D6 e 3A4. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 7 horas. Menos de 5% da dose administrada via oral é excretada inalterada.

A excreção ocorre por via renal (73%) e fecal (21%).

A quetiapina é um antipsicótico de perfil atípico, eficaz no tratamento da esquizofrenia.²⁻⁴

Há algumas evidências de que a quetiapina seja mais efetiva no tratamento dos sintomas depressivos de quadros esquizofrênicos e de outros transtornos psicóticos, além de exercer atividade antipsicótica.^{5,6} Um estudo recente documentou sua eficácia no tratamento de sintomas depressivos de quadros de THB psicótico, depressão maior psicótica e transtorno esquizoafetivo.⁷

A eficácia da quetiapina no tratamento da mania ou como terapêutica de manutenção do THB vem sendo testada, mas as evidências ainda são incompletas para seu uso nessas situações.^{8,9}

Outros usos potenciais como no tratamento dos sintomas psicóticos da doença de Parkinson^{10,11} ou como adjuvante nos casos de TOC refratário¹² também têm sido documentados, mas as evidências de eficácia são incompletas até o presente momento.

A quetiapina é efetiva e bem-tolerada quando administrada 2 vezes ao dia. As doses diárias são, em média, de 300 a 400 mg/dia. Inicia-se com 25 mg 2 vezes por dia e aumentando-se 25 a 50 mg a cada 2 dias até doses em torno de 400 mg/dia. Esses níveis podem ser atingidos rapidamente, às vezes, em menos de 5 dias. As doses utilizadas no tratamento da esquizofrenia variam de 150 até 800 mg/dia. Um estudo recente demonstrou eficácia da tomada em uma única vez diária, aumentando as chances de adesão a tratamento.¹³



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A quetiapina é um antipsicótico com alta afinidade pelos receptores 5-HT_{2A} e com afinidade relativamente menor pelos receptores D₂ e D₁, se comparada aos agentes antipsicóticos-padrão e com a alta afinidade com receptores D₄. Liga-se com afinidade reduzida a receptores muscarínicos. O bloqueio dos receptores D₂, além de ser menor que o produzido por outros antipsicóticos, tem meia-vida de ocupação de 10 horas. Já o bloqueio de receptores 5HT-2A, verificado em nível de córtex frontal, tem meia-vida de ocupação do receptor mais prolongada, de 27 horas.¹⁴

A quetiapina apresenta seletividade pelo sistema mesolímbico. Apresenta baixa incidência de sinto-

mas extrapiramidais e distonia aguda, não elevando os níveis de prolactina no plasma.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento de peso, boca seca, constipação, hipotensão, sonolência, tontura.

Menos comuns: alteração de enzimas hepáticas, distonia aguda, hipotensão ortostática, síncope, sintomas extrapiramidais, taquicardia sinusal reversível.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia;²⁻⁴
- THB.^{8,9}

Evidências incompletas:

- sintomas depressivos de quadros esquizofrênicos e de outros transtornos que cursam com sintomas psicóticos como THB, depressão maior e transtorno esquizoafetivo;⁵⁻⁷
- sintomas psicóticos em pacientes com doença de Parkinson;^{10,11}
- adjuvante no tratamento de TOC refratário;¹²



INTOXICAÇÃO

Doses de 10 gramas de quetiapina foram ingeridas, não tendo sido relatada nenhuma fatalidade, com recuperação dos pacientes sem seqüelas. Os sintomas apresentados foram sonolência, sedação, taquicardia e hipotensão. Não existe antídoto específico para a quetiapina. Em casos de intoxicação grave, nos quais o paciente tenha ingerido concomitantemente outras drogas, devem ser instituídos cuidados intensivos, monitorização e medidas de suporte ventilatório e cardiocirculatório.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Não foi estabelecida a segurança do uso da quetiapina durante a gravidez. Não se conhece o grau de excreção no leite, recomendando-se, portanto,

que as mães que estejam utilizando a quetiapina não amamentem (Categoria C do FDA).

Crianças

Não se têm informações sobre seu uso em crianças.

Idosos

A depuração da quetiapina em idosos é de 30 a 50% menor que em adultos saudáveis. A dose inicial deve ser de 25 mg/dia, com elevação de 25 a 50 mg/dia, e a dose final deve ser menor que em pacientes jovens. A hipotensão ortostática é mais comum em idosos; por isso, deve-se ter precaução com seu uso nessa faixa etária.



LABORATÓRIO

Modificações no ECG, nos níveis dos hormônios tireóideos e nos níveis de enzimas hepáticas são clinicamente insignificantes. As elevações de ALT são leves, reversíveis e transitórias e retornam aos níveis normais em poucas semanas, mesmo com o uso continuado.



PRECAUÇÕES

1. Recomenda-se o ajuste das doses de quetiapina em caso de administração concomitante de alguma das seguintes drogas: fenitoína, carbamazepina, barbitúricos, rifampicina.
2. A quetiapina pode causar leve aumento nos níveis do lítio.
3. Há relatos de catarata induzida por quetiapina em animais. Como precaução, recomenda-se exame oftalmológico a cada 6 meses nos pacientes usando quetiapina.¹⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casey DE. Seroquel (quetiapine): preclinical and clinical findings of a new atypical antipsychotic. Exp. Opin. Invest. Drugs 1996; 5 (8): 939-957.
2. Copolov DL, Link CG, Kowalczyk B.A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204,636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. Psychol Med 2000; 30 (1): 95-105.
3. Emsley RA, Raniwalla J, Bailey PJ, Jones AM. A comparison of the effects of quetiapine ('seroquel') and haloperidol in schizophrenic patients with a history of and a demonstrated, partial response to conventional antipsychotic treatment. PRIZE Study Group. Int Clin Psychopharmacol 2000; 15 (3): 121-31.

4. Schulz SC, Thomson R, Brecher M. The efficacy of quetiapine vs haloperidol and placebo: a meta-analytic study of efficacy. *Schizophr Res* 2003; 62 (1-2): 1-12.

5. Mullen J, Jibson MD, Sweitzer D. A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders: the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin Ther* 2001; 23 (11): 1839-54

6. Emsley RA, Buckley P, Jones AM, Greenwood MR. Differential effect of quetiapine on depressive symptoms in patients with partially responsive schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2003; 17 (2): 210-5.

7. Sajatovic M, Mullen JA, Sweitzer DE. Efficacy of quetiapine and risperidone against depressive symptoms in outpatients with psychosis. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (12): 1156-63.

8. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (10): 1216-23.

9. Altamura AC, Salvadori D, Madaro D, Santini A, Mundo E. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *J Affect Disord* 2003; 76 (1-3): 267-71.

10. Parsa MA, Bastani B. Quetiapine (Seroquel) in the treatment of psychosis in patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 216-219.

11. Morgante L, Epifanio A, Spina E, Di Rosa AE, Zappia M, Basile G, La Spina P, Quattrone A. Quetiapine versus clozapine: a preliminary report of comparative effects on dopaminergic psychosis in patients with Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23 Suppl 2: S89-90.

12. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E, Gecici O. Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (3): 115-9.

13. Chengappa KN, Parepally H, Brar JS, Mullen J, Shilling A, Goldstein JM. A random-assignment, double-blind, clinical trial of once- vs twice-daily administration of quetiapine fumarate in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a pilot study. *Can J Psychiatry* 2003; 48 (3): 187-94.

14. Gefvert O, Bergstrom M, Langstrom B et al. Time course of central nervous dopamine-D2 and 5HT2 receptor blockade and plasma drug concentrations after discontinuation of quetiapine (Seroquel) in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology-Berl* 1998; 135: 119-126.

15. Schatzberg AF, Cole JO, De Battista C. Antidepressants. In: *Manual of Clinical Psychopharmacology*. 4th ed. American Psychiatric Publishing Inc. 2003.

16. SEROQUEL – QUETIAPINA™, Monografia do produto. Laboratório Zeneca: Cotia-S.Paulo, 1999.



REBOXETINA

PROLIFT (Lab. Pharmacia)

- Caixas com 20 comprimidos sulcados de 4 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A reboxetina é um inibidor da recaptação de noradrenalina (ou NARI – *noradrenaline reuptake inhibitor*), derivado da viloxazina. É rapidamente absorvida por via oral, atingindo o pico de concentração sérica em até 2 horas. A meia-vida é de 13 horas, permitindo uma dose única diária. Liga-se em 97% a proteínas plasmáticas (particularmente a fração α -1 da glicoproteína) e pode interagir com drogas com alta afinidade por essa fração, como dipiridamol, propranolol, metadona, imipramina, clorpromazina e anestésicos locais. A reboxetina é extensamente metabolizada pelas monooxigenases hepáticas, não induz significativamente a glicuronosiltransferase e nem interage com os citocromos 1A2, 2C9, 2D6 e 3A4, tendo, portanto, um baixo potencial de interação com outras drogas. Estudos verificaram não ocorrer nenhuma interação clínica relevante com o lorazepam. A excreção é principalmente renal.^{1,2,3}

A reboxetina é bem-tolerada, e sua eficácia foi comprovada no tratamento da depressão maior, mesmo quando grave, tanto na fase aguda como no tratamento de manutenção. Em estudos controlados, mostrou eficácia semelhante à da imipramina e à da fluoxetina⁴⁻⁷ Mais recentemente, sua eficácia também foi comprovada no transtorno de pânico⁸ e na prevenção de recorrências da depressão maior.⁹ Como possui meia-vida intermediária, pode ser administrada em 1 ou em 2 tomadas diárias. As doses utilizadas variam de 4 a 12 mg/dia, sendo as de 8 a 10 mg/dia as mais usuais. Deve-se fazer um ajuste da dosagem em pacientes idosos ou com insuficiência renal grave. Não foram observados sintomas de retirada após descontinuação abrupta da reboxetina.³



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A reboxetina é um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, com fraca afinidade com sítios de captação de serotonina e dopamina e pequena afinidade, não significativa, com receptores mus-

carínicos e adrenérgicos.^{1,2} Não apresenta interferências relevantes no ECG embora possa provocar hipotensão. Um estudo recente verificou que a incidência de efeitos colaterais sexuais no grupo de pacientes que utilizou a reboxetina foi semelhante à verificada no grupo que utilizou placebo.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, constipação, hipotensão, insônia, sudorese, tremor, visão turva.³⁻⁵

Menos comuns: aumento da pressão arterial, agitação, diarreia, disfunção erétil, extra-sístoles, fadiga, inquietude, impotência, náuseas, retenção urinária, sedação, sonolência, taquicardia, vertigem.³⁻⁵



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;⁵⁻⁷
- transtorno do pânico;⁸
- prevenção de recaídas e recorrências da depressão a longo prazo.⁹



INTOXICAÇÃO

A reboxetina apresenta boa margem de segurança e é tolerada em doses superiores às terapêuticas, sendo pouco tóxica em superdose.²



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Não foi observado nenhum efeito teratogênico em estudos com animais. Desconhece-se o potencial de teratogênese da reboxetina em humanos. Convém evitar seu uso durante a gestação. A reboxetina é excretada no leite de ratas.

Crianças

Não se tem experiência com o uso da reboxetina nessa faixa etária.

Idosos

Já foi utilizada em pacientes idosos sem apresentar problemas.^{2,10} Entretanto, deve-se ter algum

cuidado, pois pode provocar hipotensão. Existem algumas evidências de aumento dos níveis plasmáticos em idosos, recomendando-se, portanto, o uso de doses menores.



LABORATÓRIO

A reboxetina não é cardiotoxica, não havendo evidências de mudança nos sinais vitais ou nas medidas rotineiras de laboratório.



PRECAUÇÕES

1. Em casos de insuficiência hepática grave, há aumento da meia-vida e dos níveis plasmáticos da reboxetina; aconselha ajuste da dose.
2. Recomenda-se cuidados em casos de insuficiência renal grave e em idosos debilitados.¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dostert P, Benedetti MS, Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. Eur-Neuropsychopharmacol 1997; 7 (Suppl1): 23-35.
2. Montgomery SA. The place of reboxetine in antidepressant therapy. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 14): 26-29.
3. Pharmacia & Upjohn. Prolift – Reboxetina. Monografia do Produto. S. Paulo.
4. Massana J. Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. J Clin Psychiatry 1996; 59: 8-10.
5. Berzewski H, Van Moffaert M, Gagiano C. Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-blind study in patients suffering from major depressive episodes. Eur-Neuropsychopharmacol 1997; 7 (suppl 1): 37-47.
6. Andreoli V, Caillard V, Deo RS, Rybakowski JK, Versiani M. Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 2002; 22 (4): 393-398.
7. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. J Clin Psychopharmacol 2003; 23 (1): 45-50.
8. Versiani M, Cassano G, Perugi G, Benedetti A, Mastalli L, Nardi A, Savino M. Reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is an effective and well-tolerated treatment for panic disorder. J Clin Psychiatry 2002; 63: 31-7.
9. Versiani M, Mehilane L, Gaszner P, Arnaud-Castiglioni R. Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 1999; 60 (6): 400-406.
10. Katona C, Bercoff E, Chiu E, Tack P, Versiani M, Woelk H. Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. J Affect Disord 1999; 55 (2-3): 203-13.



RISPERIDONA

RESPIDON (Lab. Torrent)

- Caixas de 20 comprimidos de 1,2 e 3 mg.

RISPERDAL (Lab. Janssen-Cilag)

- Caixas de 6 comprimidos de 1 mg;
- caixas de 20 comprimidos de 2 mg;
- caixas de 20 comprimidos de 3 mg;
- caixas com 10 comprimidos de 0,25 e 0,5 mg;
- frasco com 30 mL de solução oral 1 mg/mL.

RISPERDAL (CONSTA) (Lab. Janssen-Cilag)

- Caixas com 1 frasco-ampola com 25 e 37,5 mg injetável.

RISPERIDON (Lab. Cristália)

- Caixas de 6 comprimidos de 1 mg;
- embalagens com 20 comprimidos de 2 e 3 mg;

VIVERDAL (Lab. União Química)

- Caixas com 6 ampolas de 1 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 2 e 3 mg.

ZARGUS (Lab. Biosintética)

- Embalagens com 20 comprimidos revestidos de 1, 2 e 3 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A risperidona é um derivado dos benzisoxazoles com estrutura química diferente dos demais antipsicóticos. É rapidamente absorvida quando administrada por via oral, atingindo o pico plasmático 0,8 a 1,4 horas após a ingestão.

A risperidona é extensamente metabolizada no fígado (CYP 450 IID6), tendo um metabólito ativo, a 9-OH risperidona, e ambas são excretadas principalmente por via renal. Deve-se, portanto, ter cuidado ao administrar essa droga em pacientes com doença renal e/ou hepática.

É rapidamente distribuída aos tecidos e liga-se a proteínas plasmáticas (albumina). Atinge o equilíbrio plasmático em 1 a 7 dias. A meia-vida de eliminação é de 3 a 24 horas (a da 9-OH risperidona é de 20 a 23 horas).

A risperidona é eficaz no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo, com um perfil mais favorável de efeitos colaterais e menos sintomas extrapiramidais.¹⁻³

Não é consenso que sua eficácia seja superior aos antipsicóticos tradicionais, embora uma metanálise

recente aponte nessa direção.⁴ Em casos de esquizofrenia refratária, não é superior à clozapina.⁵

A risperidona também tem sido usada no THB, como adjuvante dos estabilizadores do humor nas fases maníacas,^{6,7} embora haja vários relatos de caso de mania induzida por essa droga.

Doses baixas de risperidona, em torno de 1 a 2 mg, são eficazes e seguras no tratamento de agitação, agressividade e sintomas psicóticos em pacientes demenciados.^{8,9}

Ensaios clínicos controlados demonstram que a risperidona apresenta eficácia clínica superior à do placebo e comparável à da pimozida ou à da clonidina no tratamento do transtorno de Gilles de La Tourette e no transtorno de tiques motores em crianças e em adultos.¹⁰⁻¹² Outros estudos, com amostras maiores poderão esclarecer o papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento dessa doença. É utilizada ainda associada em pacientes portadores do transtorno obsessivo-compulsivo refratários ou cuja resposta tenha sido insatisfatória aos IRSs.

As doses de risperidona são geralmente usadas em 2 tomadas diárias. Inicia-se lentamente a administração com 1 mg 2 vezes ao dia no primeiro dia, aumentando para 2 mg 2 vezes/dia no segundo, e 3 mg 2 vezes/dia no terceiro dia para evitar hipotensão. A partir do terceiro dia, deve-se observar o paciente e, se necessário, fazer aumentos ou diminuições semanais.

A dose média eficaz é de 4 a 8 mg, divididas em 2 tomadas diárias. Doses acima de 10 mg/dia não se mostraram mais eficazes que doses menores, podendo provocar sintomas extrapiramidais. Parece haver uma relação curvilínea entre as doses administradas e a efetividade. Doses menores em torno de 6 mg seriam mais efetivas.¹³ Um estudo em 211 pacientes esquizofrênicos mostrou que a dose de risperidona pode ser única.¹⁴

Sua retirada deve ser lenta para evitar sintomas de abstinência. Há relato de surgimento de tiques. Podem ocorrer também sintomas neurológicos, como acatisia, distonia, parkinsonismo e discinesia nos primeiros dias ou semanas após a interrupção do uso.

Existe uma forma injetável de depósito (*depot*) de risperidona (Risperdal Consta), que pode ser utilizada a cada 2 semanas, o que aumenta as taxas de adesão ao tratamento.¹⁵



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A risperidona é um potente bloqueador dos receptores serotoninérgicos (5HT₂), que podem estar envolvidos nos sintomas negativos da esquizofrenia. Bloqueia também os receptores dopaminérgicos do tipo D₂ em menor grau que o haloperidol. O bloqueio D₂ ocorre preferencialmente na via mesolímbica, sendo menor que o bloqueio 5HT₂. Essas 2 características conferem-lhe um perfil de antipsicótico atípico, que causa menos efeitos extrapiramidais.

A risperidona bloqueia ainda outros receptores dopaminérgicos (D₄ > D₁ > D₃), os receptores adrenérgicos α 1 e α 2 e os receptores histamínicos H₁. Devido aos bloqueios histaminérgico e adrenérgico, produz efeitos sedativos e hipotensão. Possui pouco ou nenhum efeito sobre receptores colinérgicos.

O efeito terapêutico dá-se em 1 a 2 semanas após o início do uso.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: acatisia, agitação, ansiedade, aumento do apetite, aumento do peso, cefaléia, disfunções sexuais, ejaculação retrógrada, hipotensão postural, inquietude, insônia, sedação, parkinsonismo (em doses maiores de 10 mg/dia), sonolência, taquicardia, tremores.

Menos comuns: acatisia, agitação, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, amenorréia, anorexia, anorgasmia, boca seca, congestão nasal, constipação, convulsões, crises oculogíras, déficit de atenção, depressão, *delirium*, diminuição da libido, discinesia tardia, disartria, discinesia, distonia, dor epigástrica, impotência, incontinência urinária, indução ou exacerbação de sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com esquizofrenia,¹⁶ inibição da ejaculação, exacerbação de sintomas obsessivo-compulsivos, fadiga, galatorréia, hepatotoxicidade, hipercinesia, hiperprolactinemia,¹⁷ hipertonia, hipoglicemia, hiporreflexia, hipocinesia, impotência, náuseas, palpitações, parestesias, parkinsonismo, pesadelos, polidipsia, poliúria, priapismo, *rash* cutâneo, reação alérgica, rigidez muscular, salivação, sedação, síndrome neuroléptica maligna, síndrome da secreção inadequada (ADH), sintomas de abstinên-

cia (se a retirada for abrupta), tonturas, vertigem, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo;¹⁻⁴
- demências (nos sintomas psicóticos, de agitação ou agressividade).^{8,9}

Evidências incompletas:

- no THB, como adjuvante dos estabilizadores de humor nas fases maníacas;^{6,7}
- síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques motores;¹⁰⁻¹²
- adjuvante no tratamento de TOC refratário;¹⁸
- tratamento do transtorno da personalidade esquizotípica;¹⁹
- autismo infantil;^{20,21}
- nos sintomas de agressividade, comportamento auto-destrutivo e distúrbios de conduta de crianças com QI limítrofe ou abaixo da média;²²
- nos quadros depressivos refratários psicóticos uni ou bipolares depressão psicótica.²³



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao fármaco;
- gravidez e lactação;
- insuficiência renal ou hepática grave.



INTOXICAÇÃO

As experiências de intoxicação com risperidona são limitadas. Em geral, esse fármaco provoca sedação, sonolência, hipotensão, síndrome extrapiramidal, hipopotassemia e, eventualmente, arritmias.

Manejo

- Manter via aérea e fornecer oxigênio adicional se necessário;
- lavagem gástrica;
- carvão ativado;
- monitoração cardiovascular (ECG);
- fluidos EV e drogas simpaticomiméticas se necessário;
- não há antídoto conhecido.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Os efeitos da risperidona durante a gravidez não estão bem-estabelecidos. É preferível usar drogas mais conhecidas nessa situação, como o haloperidol.

Lactação

Os níveis da risperidona e da 9-OH-risperidona no leite são semelhantes aos do plasma. Portanto, mulheres que usam risperidona devem ser descorajadas a amamentar.

Crianças

A risperidona tem sido usada em crianças com transtorno autista, esquizofrenia, retardo mental, sintomas de agitação e agressividade mental e transtornos globais de desenvolvimento. As doses utilizadas devem ser menores, e os aumentos lentos. Crianças e adolescentes podem ser mais sensíveis a efeitos extrapiramidais e a aumento de peso.^{20-22,24}

O risco de discinesia tardia pode ser diminuído usando-se o fármaco pelo menor tempo possível.

Idosos

Usam-se doses menores nessa população; inicia-se com 1 mg/dia e aumenta-se lentamente até 2 a 4 mg/dia. Geralmente, recomenda-se metade da dose adotada em adultos jovens. É uma boa opção nessa faixa etária pelo menor índice de efeitos extrapiramidais, cognitivos e cardiovasculares.



LABORATÓRIO

Há uma relação linear entre as doses utilizadas oralmente na faixa de 1 a 16 mg/dia e os níveis plasmáticos da 9-OH-risperidona. Já os níveis da risperidona aumentam no soro com doses de até 10 mg. Acima disso ficam estáveis.

Não é usada a dosagem para controle clínico.



PRECAUÇÕES

1. Proteger o medicamento da luz, do calor ou da umidade. Não usar após a data de validade.
2. Considerando os efeitos da risperidona no SNC, deve-se ter cuidado ao associá-la com outras drogas de ação central.

3. A risperidona pode causar hipotensão postural (bloqueio α 1-adrenérgico), principalmente nos primeiros dias de tratamento e em pacientes idosos.
4. Pacientes com prejuízo na função renal e hepática e idosos devem usar doses menores.
5. A ocorrência de discinesia tardia ou síndrome neuroléptica maligna requer a suspensão da risperidona.
6. Orientar o paciente a não dirigir ou operar máquinas perigosas até que a dose e os efeitos individuais estejam estabilizados.
7. O uso associado de álcool, benzodiazepínicos e antipsicóticos aumentam a sedação, diminuindo a atenção e os reflexos. Estar atento quanto às interações com outras drogas que utilizem a mesma via hepática de metabolização (carbamazepina, fenobarbital, cimetidina).
8. O paciente deve ser alertado quanto à possibilidade de ganho de peso devido ao aumento do apetite.
9. Lembrar que doses acima de 10 mg podem causar efeitos extrapiramidais.
10. Nas primeiras semanas de uso, o paciente pode ficar agitado, com quadro semelhante a de um episódio maníaco. Após algum tempo, esse quadro desaparece. Podem ser usados medicamentos adicionais (antipsicóticos ou anticonvulsivantes) nesse período inicial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R; Risperidone-USA-79 Study Group. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002; 346 (1): 16-22.
2. Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (5): 765-74.
3. Liberman RP, Gutkind D, Mintz J, Green M, Marshall BD Jr, Robertson MJ, Hayden J. Impact of risperidone versus haloperidol on activities of daily living in the treatment of refractory schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002; 43(6):469-73.
4. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (6): 553-64.
5. Azorin JM, Spiegel R, Remington G, Vanelle JM, Pere JJ, Giguere M, Bourdeix I. A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (8): 1305-13.
6. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 141-7.
7. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or

haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (7): 1146-54.

8. Brodaty H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (2): 134-43.

9. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53 (5): 946-55.

10. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004; 43 (2): 206-14.

11. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology* 2003; 60 (7): 1130-5.

12. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. 12. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (3): 330-6.

13. Byerly MJ, DeVane CL. Pharmacokinetics of clozapine and risperidone: a review of recent literature. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (2): 177-87.

14. Nair NP. Therapeutic equivalence of risperidone given once daily and twice daily in patients with schizophrenia. The Risperidone Study Group. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (2): 103-10.

15. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (6): 1125-32.

16. de Haan L, Beuk N, Hoogenboom B, Dingemans P, Linszen D. Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (2): 104-7.

17. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22 (9): 1085-96.

18. McDougall CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylinski S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (8): 794-801.

19. Harold W. Koenigsberg, M.D.; Diedre Reynolds, M.D.; Marianne Goodman, M.D.; Antonia S. New, M.D.; Vivian Mitropoulou, M.A.; Robert L. Trestman, M.D.; Jeremy Silverman, Ph.D.; and Larry J. Siever, M.D. Risperidone in the Treatment of Schizotypal Personality Disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 628-634.

20. Arnold LE, Vitiello B, McDougall C, Scahill L, Shah B, Gonzalez NM, Chuang S, Davies M, Hollway J, Aman MG, Cronin P, Koenig K, Kohn AE, McMahon DJ, Tierney E. Parent-defined target symptoms respond to risperidone in RUPP autism study: customer approach to clinical trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42 (12): 1443-50.

21. McCracken JT, McGough J, Shah B, Cronin P, et al. Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 314-21.

22. Snyder R, Turgay A, Aman M, Binder C, Fisman S, Carroll A; Risperidone Conduct Study Group. Effects of risperidone on conduct and disruptive behavior disorders in children with subaverage IQs. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (9): 1026-36.

23. Myers JE, Thase ME. Risperidone: review of its therapeutic utility in depression. *Psychopharmacol Bull* 2001; 35 (4): 109-29.

24. Sikich L, Hamer RM, Bashford RA, Sheitman BB, Lieberman JA. A pilot study of risperidone, olanzapine, and haloperidol in psychotic youth: a double-blind, randomized, 8-week trial. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29 (1): 133-45.



RIVASTIGMINA

EXELON (Lab. Novartis)

- Caixas com 14 cápsulas de 1,5 mg;
- caixas com 28 cápsulas de 1,5, 3,0, 4,5 ou 6 mg;
- caixas com 56 cápsulas de 3 mg;
- solução oral 2 mg/mL – Frascos de 120 mL + 1 seringa dosadora.

PROMETA (Lab. Biosintética)

- Caixas com 28 cápsulas de 1,5, 3, 4,5 e 6 mg;
- caixas com 28 cápsulas de 6 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A rivastigmina é absorvida rapidamente e atinge o pico plasmático em aproximadamente 1 hora. A biodisponibilidade após dose única de 3 mg é de 36%. A administração da droga junto com alimentos atrasa a absorção em 90 minutos. Aproximadamente 40% da droga liga-se às proteínas plasmáticas. A rivastigmina atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica, apresentando volume de distribuição entre 1,8 e 2,7 L/kg. Sofre metabolização por hidrólise em nível hepático pela ação da colinesterase que a hidrolisa, sendo sua meia-vida de aproximadamente 1 hora. A principal via de excreção de seus metabólitos é a renal (superior a 90%), ocorrendo em 24 horas, sendo que 1% destes são excretados nas fezes.

Como a rivastigmina é inativada enzimaticamente, não depende do metabolismo hepático para sua metabolização, não induzindo ou inibindo o sistema microsomal hepático. Essa característica

lhe proporciona baixo potencial de interações medicamentosas.

A administração deve ser iniciada com uma cápsula de 1,5 mg 2 vezes ao dia, pela manhã e pela noite, junto com as refeições. Se essa dose for bem-tolerada durante 2 semanas, pode ser aumentada para 3 mg 2 vezes ao dia. Havendo necessidade de uma dose maior, aumentar conforme a tolerância do paciente, após 2 semanas, para 4,5 ou 6 mg, 2 vezes ao dia. A dose de manutenção situa-se entre 1,5 a 6 mg, 2 vezes ao dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A rivastigmina é um inibidor tipo carbamato da colinesterase cerebral, principalmente do tipo G1, que inibe não apenas a acetilcolinesterase, mas também a butirilcolinesterase. Inibe a hidrólise da acetilcolina, facilitando a neurotransmissão colinérgica pela diminuição da degradação da acetilcolina liberada pelos neurônios colinérgicos. Parece haver uma seletividade pela colinesterase cerebral sem inibir de forma importante a colinesterase periférica. O aumento da transmissão colinérgica pode melhorar o desempenho cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: astenia, cefaléia, diarreia, dores abdominais, náuseas, perda de apetite, sonolência, tontura, vômitos.

Menos comuns: agitação, angina *pectoris*, confusão, convulsões, depressão, erupções cutâneas, insônia, síncope, úlcera gástrica e intestinal.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- demência do tipo Alzheimer, de intensidade leve a moderadamente grave;⁵
- demência com corpúsculos de Lewi.⁶

Evidências incompletas:

- doença de Alzheimer de intensidade moderada a grave;
- demência vascular e demência de Alzheimer associada com doença cerebrovascular;²

- demência da doença de Parkinson;²
- sintomas comportamentais e psicológicos na demência de Alzheimer e na demência com corpúsculos difusos de Lewi.²



CONTRA-INDICAÇÕES

É contra-indicada em pacientes com conhecida hipersensibilidade à rivastigmina, a outros derivados carbamatos ou a outros componentes da formulação.

É contra-indicado em pacientes com insuficiência hepática grave por não ter sido estudado nessa população.



INTOXICAÇÃO

Os sinais e os sintomas esperados para uma superdose significativa de rivastigmina são semelhantes a superdoses de outros colinomiméticos. Esses efeitos geralmente envolvem o sistema nervoso central, o sistema nervoso parassimpático e a junção neuromuscular. Além da fraqueza muscular ou das fasciculações musculares, podem ocorrer alguns ou todos os sinais de uma crise colinérgica: náusea grave, vômito, cólicas gastrointestinais, salivação, lacrimejamento, incontinência urinária e fecal, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões. O aumento da fraqueza muscular, associado a hipersecreções traqueais e broncoespasmo, pode levar a um comprometimento das vias aéreas.

No tratamento devem ser utilizadas medidas gerais de suporte. Nos casos graves, anticolinérgicos, como a atropina, podem ser utilizados como antídoto geral para os colinomiméticos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A rivastigmina deve ser evitada durante a gravidez apesar de não ter se mostrado teratogênica em estudos com animais.

Lactação

Não se sabe ainda se a rivastigmina é excretada no leite materno.

Crianças

O uso da droga deve ser evitado em crianças.

Idosos

O medicamento é geralmente utilizado por essa população. As doses e os efeitos adversos relatados anteriormente foram descritos para essa faixa etária.

**LABORATÓRIO**

Não é utilizada nenhuma técnica laboratorial para a dosagem do fármaco.

**PRECAUÇÕES**

Utilizar com precaução em pacientes:

1. Com ulcera péptica.
2. Que façam uso de drogas com potencial de causarem retenção urinária, como antidepressivos tricíclicos, ou em homens com prostatismo.
3. Com risco de convulsões.
4. Com alterações da condução cardíaca, a rivastigmina deve ser administrada monitorando-se periodicamente.
5. Que utilizam relaxantes musculares.
6. Que fazem a administração da rivastigmina concomitantemente a outros fármacos com ação colinérgica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Exelon® – Rivastigmina. Monografia do produto. Laboratório Novartis.
2. Gabelli C. Rivastigmine: an update on therapeutic efficacy in Alzheimer's disease and other conditions. Curr Med Res Opin 2003; 19 (2): 69-82.
3. Corey-Bloom J, Anand R, Veatch J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetyl cholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease for the ENA 713 B352 Study Group. Int J Geriatric Psychopharmacol 1998; 1: 55-65.
4. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international, randomised, controlled trial. BMJ 1999; 318: 633-40.
5. Birks J, Grimley EJ, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Review. In Cochrane Library, Issue 4, 2001.
6. McKeith I, Del Ser T, Spano F, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. Lancet 2000; 356: 2031-6.

**SELEGILINA****CLORIDRATO DE SELEGILINA (Lab. Biosintética)**

- Caixas com 30 comprimidos de 5 mg.

CLORIDRATO DE SELEGILINA (Lab. Apotex)

- Caixas com 30 comprimidos de 5 mg.

DEPRILAN (Lab. Biosintética)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.

ELEPRIL (Lab. Farmasa)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg.

JUMEXIL (Lab. Farmlab)

- Caixas com 20 comprimidos de 5 mg;
- caixas com 30 drágeas de 10 mg.

NIAR (Lab. Knoll)

- Caixas com 10, 30 e 60 comprimidos de 5 mg.

PARKEXIN (Lab. Teuto Brasileiro)

- Caixas com 30 comprimidos de 5 mg.

**FARMACOCINÉTICA
E MODO DE USAR**

A selegilina é bem-absorvida por via oral, sendo rapidamente metabolizada no fígado pelo sistema microsomal do citocromo P450 em desmetilselegilina, levoanfetamina e levometanfetamina. A desmetilselegilina também possui ação de inibição da MAO-B. O pico de concentração plasmática ocorre em aproximadamente uma hora após a ingestão. A meia-vida é de aproximadamente 40 horas.¹

Como pode provocar insônia, convém administrá-la pela manhã. A selegilina é usada em dose única de 10 mg/dia na doença de Parkinson (em monoterapia ou associada à levodopa) sendo sugerida também no uso em Alzheimer. Até a dose de 20 mg/dia, faz um bloqueio seletivo de MAO-B; em doses maiores, inibe também a MAO-A, podendo induzir crises hipertensivas em associação com a tiramina.¹

**FARMACODINÂMICA
E MECANISMOS DE AÇÃO**

A selegilina inibe seletiva e irreversivelmente a MAO-B que predomina no *striatum* e que é a responsável pela maior parte do processo oxidativo da dopamina nesse local. Além de inibir a MAO-

B, também atua como inibidor da recaptação de dopamina.¹

Supõe-se ainda que a seligilina tenha um efeito de lentificar a elaboração de radicais livres neurodestrutivos e de prevenir a conversão oxidativa de moléculas exógenas ou endógenas em compostos altamente neurotóxicos. Esse mecanismo de ação é que justificaria seu uso na doença de Alzheimer e na lentificação da progressão da doença de Parkinson.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: náuseas, fraqueza, dor abdominal, boca seca, hipotensão ortostática e insônia.

Menos comuns: Em monoterapia: arritmias, cefaléia, crise hipertensiva (em dose maiores que 20 mg/dia, associada a substâncias contendo tiramina), cólica, confusão mental, discinesias, dor pré-cordial, edema de membros inferiores, náusea, queda de cabelo, perda de peso, sonhos vívidos, tontura.

No uso associado à levodopa: agitação, alucinações, alterações motoras (em pacientes com doença de Parkinson grave), anorexia, astenia, boca seca, cefaléia, confusão mental, dispepsia, hipotensão ortostática grave (mais pronunciada quando associada à levodopa),² insônia, náuseas, vertigens, síndrome serotoninérgica (quando associada a ISRSs).



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- doença de Parkinson, de gravidade leve a moderada, como monoterapia em fases iniciais, sendo posteriormente associada à levodopa/carbidopa.³

Evidências incompletas:

- demência do tipo Alzheimer: nos casos leves e moderados, para as alterações comportamentais,⁴ para lentificar a progressão da doença e para atenuar déficits cognitivos;^{5,6}
- transtorno de déficit atenção com hiperatividade em crianças e adolescentes⁷ e em adultos;⁸
- transtorno depressivo maior;⁹
- cessação do tabagismo.¹⁰



CONTRA-INDICAÇÕES

- Pacientes com movimentos voluntários anormais, na fase on da doença de Parkinson;
- psicose grave;
- demência grave;
- úlcera péptica ativa;
- discinesia tardia;
- coréia de Huntington.



INTOXICAÇÃO

Quadros semelhantes aos de intoxicação por inibidores da MAO não-seletivos, como a tranilcipromina. O tratamento deve ser de suporte e sintomático. A indução de vômito e a administração de diazepam podem ser necessárias. Deve-se evitar a administração de derivados fenotiazídicos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Não deve ser empregada durante a gravidez e a lactação.

Crianças

A seligilina já foi usada no transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, mas deve ser administrada com cautela nessa faixa etária.

Idosos

O risco maior nessa faixa etária é o de hipotensão ortostática grave, sendo mais comum quando usada nos quadros de Parkinson associada à levodopa. Outros efeitos colaterais que aumentam com esta associação também ocorrem nessa faixa etária.



PRECAUÇÕES

1. A seligilina é usada no tratamento da doença de Parkinson e, como em metade da população desses pacientes ocorrem quadros depressivos em que se faz necessário associar terapia antidepressiva, deve-se evitar o uso de ISRSs (pelo risco de síndrome serotoninérgica). Da mesma forma, deve-se ter cautela na associação com tricíclicos e trazodona, dando-se preferência ao uso de bupropiona.

2. Lembrar que, em doses acima de 20 mg, a inibição da MAO não é mais seletiva para MAO-B, devendo-se então evitar o uso concomitante de alimentos ou substâncias contendo tiramina. (Para maiores informações, consulte o texto da tranilcipromina ou fenelzina).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline: An update. Clin Pharmacokinet 1997; 33 (2): 91-102.
2. Churchyard A, Mathias CJ, Boonkongchuen P, et al. Autonomic effects of selegiline: possible cardiovascular toxicity in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63 (2): 228-234.
3. Romarell J, Fernandez HH, Okun Ms. Rationale for current Therapies in Parkinson's disease. Expert Opin Pharmacother 2003; 4 (10): 1747-61.
4. Lawlor BA, Aisen PS, Green C, Fine E, Schmeidler, J. Selegiline in the treatment of behavioural disturbance in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 1997; 12 (3): 319-322.
5. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med 1997; 24: 336 (17): 1216-22.
6. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2003 (1): CD000442.
7. Akhondzadeh S, Tavakolian R, Davari-Ashtiani R, Arabgol F, Amini H. Selegiline in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children: a double blind and randomized trial. Prog neuropsychopharmacol Bio Psychiatry 2003; 27 (5): 841-5.
8. Ernst M, Liebenauer LL, Tebeka D, et al. Selegiline in ADHD adults: plasma monoamines and monoamine metabolites. Neuropsychopharmacology 1997; 16 (4): 276-284.
9. George TP, Vessicchin JC, Termine A, Jatlow PI, Kosten TR, Malley SS. A preliminary placebo-controlled trial of selegiline hydrochloride for smoking cessation. Biol Psychiatry 2003; 15: 53 (2): 136-42.
10. Bodkin JA, Amsterdam JD. Transdermal selegiline in major depression: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study in outpatients. Am J Psychiatry 2002; 159: 1869-75.



SERTINDOLE

Sertindole, um antipsicótico atípico indicado para o tratamento da esquizofrenia,¹ foi retirado voluntariamente do mercado pelo fabricante em 1998, baseado em relatos de arritmias cardíacas e morte súbita em pacientes que o usaram.^{2,3}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lewis R, Bagnall A, Leitner M. Sertindole for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001715.

2. Wilton LV, Heeley EL, Pickering RM, Shakir SA. Comparative study of mortality rates and cardiac dysrhythmias in post-marketing surveillance studies of sertindole and two other atypical antipsychotic drugs, risperidone and olanzapine. J Psychopharmacol 2001 Jun; 15 (2): 120-6.

3. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000; 321: 1371-6.



SERTRALINA

ASSERT (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 20 comprimidos revestidos de 50 mg.

CLORIDRATO DE SERTRALINA (Lab. Biosintética)

- Caixas com 30 comprimidos de 50 mg.

CLORIDRATO DE SERTRALINA (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 10, 20 e 28 comprimidos de 50 mg.

CLORIDRATO DE SERTRALINA (Lab. Ranbaxy)

- Caixas com 10, 20 e 28 comprimidos de 50 mg.

CLORIDRATO DE SERTRALINA (Lab. Ratiopharm)

- Caixas com 10, 20 e 30 comprimidos de 50 mg.

CLORIDRATO DE SERTRALINA (Lab. Medley)

- Caixas com 30 comprimidos de 50 mg.

NOVATIV (Lab. Ativus)

- Caixas com 20 comprimidos de 50 mg.

SERCERIN (Lab. Farmasa)

- Caixas com 10 e 20 comprimidos de 50 mg.

SERENATA (Lab. Torrent)

- Caixas com 20 comprimidos de 50 mg.

TOLREST (Lab. Biosintética)

- Caixas com 7 e 14 comprimidos de 25 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 50 e 100 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 75 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 100 mg.

ZOLOFT (Lab. Pfizer)

- Caixas com 10, 20 e 28 comprimidos de 50 mg;
- caixas com 14 comprimidos revestidos de 100 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A sertralina é um antidepressivo do grupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), introduzida para tratamento da depressão no início da década de 90. Pertence ao grupo naltalenamino, com estrutura completamente dife-

rente dos demais antidepressivos. É bem-absorvida por via oral, atingindo o pico de concentração plasmática entre 6 a 8 horas após a ingestão. Liga-se às proteínas plasmáticas (98%), apresentando volume de distribuição de 20 L/kg. É metabolizada no fígado (n-desmetilsertralina), não gerando aparentemente metabólitos ativos. Inibe muito pouco o CYP450 2D6 pouco interferindo, consequentemente, no metabolismo de outras drogas que utilizam a mesma via de metabolização (antidepressivos tricíclicos, fenotiazinas, carbamazepina, etc.). A farmacocinética da sertralina é linear nas doses de 50 a 200 mg diários; ao contrário da fluoxetina e da paroxetina, não inibe seu próprio metabolismo. Sua meia-vida está ao redor de 24 a 26 horas. O equilíbrio plasmático é atingido depois de 7 dias, em jovens, e em 2 a 3 semanas em idosos.¹⁻³

Inicialmente lançada para o tratamento da depressão, sua eficácia foi posteriormente comprovada também em diversas outras condições como no transtorno obsessivo-compulsivo, no transtorno do pânico, no estresse pós-traumático, na fobia social, entre outros. A eficácia da sertralina foi comprovada no tratamento de episódios depressivos agudos e na prevenção de recaídas da depressão durante a fase de manutenção, tendo sido mais efetiva do que placebo nas doses de 50 a 100 mg/dia.⁵ Foi efetiva tanto no tratamento da depressão aguda como na depressão crônica – a distímia. No tratamento desta, os sintomas levaram mais tempo (até 2 meses) para desaparecer.⁶⁻⁷ Foi ainda efetiva e bem-tolerada no tratamento da depressão em crianças e adolescentes em doses de 50 a 200 mg/dia.⁸

A sertralina foi efetiva e bem-tolerada no tratamento do transtorno obsessivo, tanto em adultos como em crianças e adolescentes, em doses de até 200 mg/dia. Não foram observadas diferenças significativas na resposta terapêutica com doses que variaram de 50 a 200 mg/dia.⁸⁻¹⁰ Foi mais efetiva que placebo na prevenção de recaídas do TOC no período de 12 meses.

Diversos estudos mostraram sua efetividade tanto no tratamento agudo do estresse pós-traumático em doses de 50 a 200 mg/dia como no tratamento de longo prazo para prevenir a volta dos sintomas.^{11,12} Recentemente foi aprovada pelo FDA para uso no TSPT.

Foi efetiva no tratamento agudo do transtorno do pânico e na prevenção de recaídas em doses de até 200 mg.¹³ As doses elevadas não foram mais efetivas do que 50 mg/dia. Na fobia social

generalizada, tem sido utilizada em doses de 50 a 200 mg/dia tanto em adultos como em crianças e adolescentes parecendo ser eficaz mesmo em quadros graves.^{14,15} No transtorno de ansiedade generalizada, tanto em adultos como em crianças e adolescentes, foi efetiva e bem-tolerada em doses de 50 mg/dia.¹⁶

A sertralina é geralmente bem-tolerada. Para administrá-la, iniciar com 25 ou 50 mg em dose única diária, sendo que a maioria dos estudos utilizam doses entre 50 a 200 mg/dia. A dose terapêutica usual é de 50 a 100 mg/dia, sendo que a maior parte dos pacientes responde com 100 mg/dia. A dose máxima é de 200 mg/dia. Como a maioria dos pacientes sente alguma sonolência, recomenda-se administrá-la à noite na janta. Se provocar insônia ou não provocar nenhuma sonolência, pode ser administrada durante o dia. Se provocar náuseas, recomenda-se administrá-la junto com as refeições.

A suspensão, se necessária, deve ser gradual para evitar que ocorram sintomas de retirada (tonturas, náuseas, vômitos, intolerância à luz, fadiga, letargia, mialgia, perturbações do sono, perturbações sensoriais, inquietude), reduzindo-se 50 mg a cada 5 a 7 dias.

A sertralina tem sido utilizada em pacientes deprimidos que tiveram ataques cardíacos, e parece inibir a atividade plaquetária, o que seria um ganho adicional e auxiliaria na prevenção de novos ataques em pacientes com doença coronária em risco para ataques cardíacos ou cerebrais.^{17,18}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A sertralina é um antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). No entanto, além desse efeito, existe uma sequência de outras ações, talvez as verdadeiras responsáveis pelo efeito antidepressivo, que convém destacar.

Quando um ISRS é administrado, o efeito imediato é o bloqueio da bomba de recaptação da serotonina. Essa ação causa o aumento súbito da serotonina predominantemente nas áreas somatodendríticas (fenda sináptica em torno dos dendritos do corpo celular), e com isso a maior disponibilidade de serotonina para determinados receptores 5HT e em determinadas regiões do cérebro. Essa imediata maior disponibilidade de serotonina seria a responsável pelos efeitos colaterais. Entretanto, nos terminais axônicos, onde pre-

sumivelmente a serotonina é necessária para exercer sua ação terapêutica, ela é mais tardia.

Se o ISRS é administrado cronicamente, o aumento sustentado de serotonina na área somatodendrítica causa uma dessensibilização dos auto-receptores 5HT1A dessa área (*down regulation*). Em função da sua dessensibilização, não detectam as altas quantidades de serotonina aí existentes e enviam uma mensagem para os terminais axônicos liberarem mais serotonina na fenda sináptica, desinibindo a neurotransmissão serotoninérgica. Essa ativação é tardia quando comparada ao aumento de serotonina nas áreas somatodendríticas dos neurônios serotoninérgicos. Esse atraso é o resultado do tempo que leva para a dessensibilização dos auto-receptores serotoninérgicos 5HT1A e para a desinibição do fluxo de impulsos neuronais nos neurônios serotoninérgicos. O tempo despendido pode ser o responsável pela ação terapêutica não imediata dos ISRSs.

Em resumo: após os ISRSs terem 1) bloqueado a bomba de recaptação de serotonina, 2) aumentado a serotonina na área somatodendrítica, 3) dessensibilizado os auto-receptores 5HT1A, 4) desinibido o fluxo de impulsos neuronais, e 5) aumentado a liberação de serotonina nos terminais axônicos, o passo final é 6) a dessensibilização dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos. Essa dessensibilização pode contribuir tanto para a ação terapêutica dos ISRSs como para o desenvolvimento de tolerância a esses medicamentos.¹⁹

Não bloqueia a recaptação da NE e da DA. Bloqueia em grau mínimo receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, α e β adrenérgicos, muscarínicos (colinérgicos) e H1. Não atua sobre a MAO. Devido a seus efeitos serotoninérgicos, causa diminuição do apetite e do sono e disfunções sexuais. Um estudo observou que a sertralina provoca menos retardo na ejaculação do que a paroxetina. Parece não alterar a arquitetura do sono em pacientes com depressão maior. Não produz nenhum efeito mensurável sobre o eletrocardiograma, causando menos hipotensão que os tricíclicos.¹⁹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, diarreia, dor epigástrica, fadiga, fezes amolecidas, insônia, náuseas, sonolência, sedação, sudorese, tonturas, tremores.

Menos comuns: acatisia, agitação, ansiedade, astenia, aumento do apetite, alteração da função hepática, alopecia, anorgasmia, calorões, cefaléia, ciclagem rápida, cólicas abdominais, constipação, diminuição do apetite, diminuição da libido, distonia, ejaculação retardada, hiponatremia, indução de gagueira, insônia, perda de cabelo, perda de peso, prurido, *rash* cutâneo, retenção urinária, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, sudorese, tremores, vertigem, virada maníaca, mialgia, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;⁴⁻⁶
- distímia;⁷
- transtorno obsessivo-compulsivo;^{9,10}
- estresse pós-traumático (FDA);^{11,12}
- transtorno de pânico;¹³
- fobia social;^{14,15}
- ansiedade generalizada;¹⁶
- episódio depressivo de transtorno bipolar do humor.

Evidências incompletas:

- comer compulsivo;²⁰
- síndrome de tensão pré-menstrual;^{21,22}
- depressão maior em pacientes com doença de Alzheimer.²³



CONTRA-INDICAÇÕES

- Uso concomitante com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs);
- hipersensibilidade à droga.



INTOXICAÇÃO

Sintomas: confusão, ataxia, falta de coordenação motora, hipo ou hipertensão, convulsões, arritmia, síndrome serotoninérgica, coma, midríase.

É uma droga com bom nível de segurança em superdose. Pacientes sobrevivem ingerindo doses de 7,5 a 9,2 g. Em casos de intoxicação, recomenda-se lavagem gástrica (nas primeiras 12 horas).

Pela forte afinidade de ligação a proteínas plasmáticas, a hemodiálise é ineficaz.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Em animais, não foram observados efeitos teratogênicos. Em um grupo de 142 mulheres que haviam sido tratadas com sertralina durante a gravidez, não foram evidenciadas alterações de peso dos bebês ao nascer nem qualquer evidência de teratogenicidade.²⁴ Por esse motivo, a sertralina é uma das drogas que vem sendo proposta para uso durante a gravidez, devendo-se ressaltar, entretanto, que a experiência nessas condições é limitada, devendo ser levada em conta a relação risco/benefício em tal decisão.

A sertralina e seu metabólito principal, a desmetilsertralina, são excretadas no leite materno, sendo a concentração maior no leite do final da mamada, e o pico máximo de excreção 7 a 8 horas após a ingestão, segundo um estudo. Os autores calcularam ainda que a dose ingerida pelo bebê, tanto de sertralina como de desmetilsertralina corresponde a aproximadamente 0,5% da dose de sertralina ingerida pela mãe. Os autores desse estudo sugerem a suspensão da amamentação que coincide com esse intervalo.²⁵

Crianças

A sertralina tem sido utilizada em crianças e adolescentes no tratamento de depressão, transtorno obsessivo-compulsivo, fobia social, entre outros quadros. Além de efetiva, foi bem-tolerada em doses que variaram de 50 até 200 mg/dia. Um estudo multicêntrico recente concluiu que a sertralina é segura e eficaz no tratamento de curto prazo do transtorno obsessivo-compulsivo em crianças e adolescentes. Esse estudo foi realizado com crianças de 6 a 12 anos e com adolescentes de 13 a 17 anos.¹⁰ A sertralina foi aprovada pelo FDA para o uso em crianças.

Idosos

É uma droga bastante segura em pacientes idosos, pois não apresenta efeitos sobre o sistema cardiovascular. Foi efetiva no tratamento de depressão em idosos,²⁶ inclusive em idosos deprimidos com doença de Alzheimer.²³ Além disso, inibe pouco o CYP2D6, tendo por esse motivo um perfil favorável no que se refere a interações. Parece ser efetiva mesmo em doses baixas. Provoca discreta sedação ou prejuízo cognitivo e possui ação anticolinérgica fraca. A sua meia-vida, no entanto, em idosos, é bem maior do que em pacientes jovens.



LABORATÓRIO

Não interfere nos testes do laboratório. Não há informações sobre a correlação entre níveis séricos e eficácia clínica. Existe uma proporção entre a dose ingerida e os níveis séricos na faixa de 50 a 200 mg/dia. Não há necessidade de dosagens laboratoriais, pois a eficácia é praticamente independente da dose.²



PRECAUÇÕES

1. Usar com cautela ou não usar (conforme a gravidade do quadro) em pacientes com doença renal ou hepática concomitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murdoch D, Mctavish D. Sertraline – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 1992; 44: 604-624.
2. Preskorn SH. Antidepressant drug selection; criteria and options. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 5-22.
3. Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative metabolism. *Clin Pharmacokin* 1997; 32 (suppl1): 1-21.
4. Rheimerr FW, Chouinard G, Cohn CK e cols. Antidepressant efficacy of sertraline. A double-blind, placebo and amitriptyline controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 18-27.
5. Lepine JP, Goger J, Blashko C, Probst C, Moles MF, Kosolowski J, Scharfetter B, Lane RM. A double-blind study of the efficacy and safety of sertraline and clomipramine in outpatients with severe major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15 (5): 263-71.
6. Keller MB, Kocsis JH, Thase ME, Gelenberg AJ, Rush AJ, Koran L, Schatzberg A, Russell J, Hirschfeld R, Klein D, McCullough JP, Fawcett JA, Kornstein S, LaVange L, Harrison W. Maintenance phase efficacy of sertraline for chronic depression: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (19): 1665-72.
7. Thase ME, Fava M, Halbreich U, Kocsis JH, Koran L, Davidson J, Rosenbaum J, Harrison W. A placebo-controlled, randomized clinical trial comparing sertraline and imipramine for the treatment of dysthymia. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (9): 777-84.
8. Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, Childress A, Donnelly C, Deas D; Sertraline Pediatric Depression Study Group. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA* 2003; 290 (8): 1033-41.
9. Greist J, Chouinard G, Duboff E e cols. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and

placebo in out-patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psych* 1995; 52: 289-295.

10. March JS, Biederman J, Wolkow R, Safferman A, Mardekian J, Cook EH, Cutler NR, Dominguez R, Ferguson J, Muller B, Riesenberger R, Rosenthal M, Sallee FR, Wagner KD, Steiner H. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: a multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280 (20): 1752-6.

11. Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, Farfel GM. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283 (14): 1837-44.

12. Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58 (5): 485-92.

13. Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55 (11): 1010-6.

14. Liebowitz MR, DeMartinis NA, Weihs K, Londeborg PD, Smith WT, Chung H, Fayyad R, Clary CM. Efficacy of sertraline in severe generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (7): 785-92.

15. Van Ameringen MA, Lane RM, Walker JR, Bowen RC, Chokka PR, Goldner EM, Johnston DG, Lavalley YJ, Nandy S, Pecknold JC, Hadrava V, Swinson RP. Sertraline treatment of generalized social phobia: a 20-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (2): 275-81.

16. Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (12): 2008-14.

17. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M; Sertraline Anti-depressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288 (6): 701-9.

18. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Nemeroff CB, Musselman DL, van Zyl LT, Finkel MS, Krishnan KR, Gaffney M, Harrison W, Califf RM, O'Connor CM. Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial Study Group. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Platelet Substudy. *Circulation* 2003; 108 (8): 939-44.

19. Stahl SM. Basic Psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 4): 5-14.

20. McElroy SL, Casuto LS, Nelson EB, Lake KA, Soutullo CA, Keck PE Jr, Hudson JI. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of binge eating disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (6): 1004-6.

21. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers KA, Freeman E, Stout AL, Cohen L. Efficacy of intermittent, luteal phase sertraline treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (6): 1219-29.

22. Freeman EW, Rickels K, Sondheim SJ, Polansky M. Differential response to antidepressants in women with premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56 (10): 932-9.

23. Lyketsos CG, DelCampo L, Steinberg M, Miles Q, Steele CD, Munro C, Baker AS, Sheppard JM, Frangakis C, Brandt J, Rabins PV. Treating depression in Alzheimer disease: efficacy and safety of sertraline therapy, and the benefits of depression reduction: the DIADS. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (7): 737-46.

24. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schekman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279 (8): 609-10.

25. Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, Ritchie JC, Sternberg K, Cohen LS, Nemeroff CB. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (1): 73-80.

26. Schneider LS, Nelson JC, Clary CM, Newhouse P, Krishnan KR, Shiovitz T, Weihs K; Sertraline Elderly Depression Study Group. An 8-week multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled study of sertraline in elderly outpatients with major depression. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (7): 1277-85.



SIBUTRAMINA

PLENTY (Lab. Medley)

- Embalagens com 30 cápsulas de 10 e 15 mg.

REDUCTIL (Lab. Abbott)

- Embalagens com 30 cápsulas de 10 e 15 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A sibutramina, amina terciária, é um potente inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina, desenvolvida originalmente como antidepressivo, mas com propriedades na indução de perda de peso. Após a administração oral, a sibutramina é bem-absorvida. Os níveis plasmáticos máximos são obtidos 80 minutos após uma dose única oral de 20 mg. A meia-vida do composto principal é de 70 minutos. Os metabólitos farmacologicamente ativos atingem a concentração máxima em 3 horas, com meias-vidas de eliminação, de 14 e 16 horas respectivamente. As concentrações plasmáticas aumentam proporcionalmente à dose ingerida, tendo sido demonstrada uma cinética linear com doses tanto abaixo de 10 mg como acima de 30 mg.^{1,2}

Em indivíduos obesos, a farmacocinética da sibutramina e de seus metabólitos é similar àquela em indivíduos com peso normal. O perfil farmacocinético observado em indivíduos idosos foi similar ao visto em pessoas mais jovens. O índice de ligação às proteínas plasmáticas da sibutramina e seus metabólitos 1 e 2 é de 97%, 94% e 94% respectivamente.^{1,2}

O metabolismo hepático é a principal via de eliminação da sibutramina principalmente através da CYP3A4. Os metabólitos são excretados preferencialmente na urina, sendo a relação urina: fezes de 10:1.^{1,2}

A sibutramina é utilizada no tratamento da obesidade, tendo se mostrado modestamente efetiva em reduzir o peso em longo prazo.²

A administração deve ser iniciada com 10 mg/dia, pela manhã, durante ou após a alimentação. A perda de peso deverá ser evidente dentro de 4 semanas. A dose pode ser aumentada para 15 mg diários, dependendo da tolerabilidade.^{1,2}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A sibutramina exerce suas ações farmacológicas predominantemente através de dois metabólitos aminos, secundário (M1) e primário (M2). É um potente inibidor da recaptação de serotonina e norepinefrina. Não apresenta evidências de atividade anticolinérgica ou anti-histamínica. O perfil de ligação a receptores mostra que a sibutramina, o M1 e o M2 apresentam baixa afinidade para os receptores da serotonina, norepinefrina, dopamina, benzodiazepínicos e glutamato. Esses compostos também são desprovidos de atividade inibitória sobre a monoaminoxidase *in vitro* e *in vivo*.^{2,4}

A diminuição da ingestão de alimentos decorre do aumento da função serotoninérgica e noradrenérgica centrais e do aumento da taxa metabólica pelo aumento da função da noradrenalina periférica.^{2,4,5}

Em modelos animais, a sibutramina reduz acentuadamente o ganho do peso corporal por uma dupla ação: diminui a ingestão calórica pelo aumento das respostas à saciedade pós-ingestão e aumenta o gasto de energia pelo aumento da taxa metabólica.^{5,6}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: anorexia, boca seca, cefaléia, constipação, insônia.

Menos comuns: acne, agitação, alteração do paladar, alterações dos testes de função hepática (TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina e bilirrubinas), alteração dentária, ambliopia, ansiedade, artralgia, artrites, astenia, ataques de pânico, aumento da pressão arterial, aumento do apetite, aumento de tosse, bronquite, câibras nas pernas, candidíase vaginal, depressão, diarreia, distúrbios articulares, dismenorréia, distúrbios auditivos, distúrbios menstruais, dispepsia, dispnéia, distúrbios retais, dor abdominal, dor nas costas, dor no pescoço, dor torácica, edema generalizado, edema periférico, enxaqueca, erupção cutânea, estimulação do SNC, faringite, febre, flatulência, gastrite, gastroenterite, Herpes simplex, hipertensão, hipertonía, infecção das vias urinárias, labilidade emocional, laringite, lesões acidentais, metrorragia, mialgia, náusea, nervosismo, otalgia, palpitações, parestesia, pensamentos anormais, prurido, reação alérgica, rinite, sede, síndrome gripal, sonolência, sudorese, taquicardia, tenossinovite, vasodilatação, vertigem, virada maníaca, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- tratamento da obesidade;^{3,6-9}
- no tratamento da compulsão alimentar.^{10,11}

Evidências incompletas:

- na manutenção de peso após a perda de peso em pacientes obesos e com hiperlipidemia (controle lipídico);⁹
- no controle da glicemia em pacientes com diabetes tipo 2.¹²



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Hipersensibilidade conhecida ao cloridrato monodratado de sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula;
- história de anorexia nervosa, bulimia nervosa;
- conhecimento ou suspeita de gravidez e durante a lactação;

- uso concomitante com IMAOs;
- uso concomitante de álcool.

Relativas

- A segurança e a eficácia em crianças com menos de 16 anos de idade ainda não foi determinada em estudos clínicos.



INTOXICAÇÃO

A experiência de superdose com sibutramina é muito limitada. Não há uma terapia específica recomendada nem um antídoto específico para sibutramina. O tratamento deve consistir do emprego de medidas gerais para o manuseio da superdose. Monitorização respiratória, cardíaca e dos sinais vitais, além das medidas gerais de suporte, devem ser instituídas. A administração precoce de carvão ativado pode retardar a absorção da sibutramina; lavagem gástrica pode ser útil se for feita logo após a ingestão. Estimulação excessiva do SNC ou convulsões podem requerer tratamento com anticonvulsivantes. O uso cauteloso de β -bloqueadores pode ser indicado para controlar a pressão sanguínea elevada ou a taquicardia.^{2,13}



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Embora os estudos em animais não tenham demonstrado características de teratogenicidade química, não existe evidência de segurança do uso durante a gravidez. Não se sabe se a sibutramina é excretada no leite materno. Na ausência desse dado, o uso desse produto deve ser evitado em mulheres lactantes.^{1,2}

Crianças e adolescentes

O uso está aprovado pelo FDA para maiores de 16 anos.¹⁴

Pacientes idosos

As concentrações plasmáticas foram semelhantes em indivíduos idosos (idades de 61 a 77 anos) e nos mais jovens (idades de 19 a 30 anos), após doses únicas orais de 15 mg de sibutramina. De modo geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser cautelosa, considerando a maior frequência de redução da função hepática, renal e/ou cardíaca, a presença de outras doenças e o uso concomitante de medicamentos.¹⁵



LABORATÓRIO

Os estudos clínicos realizados com sibutramina (em comparação com placebo), não evidenciaram sua influência sobre os níveis de glicemia, lipídeos ou ácido úrico.

Foram relatadas alterações dos testes de função hepática (incluindo aumento de TGO, TGP, gama-GT, fosfatase alcalina e bilirrubinas), como eventos adversos, em 1,6% dos pacientes, em comparação a 0,8% dos pacientes tratados com placebo.^{1,2}



PRECAUÇÕES

1. Hipertensão pulmonar: determinados agentes redutores de peso de ação central que causam a liberação de serotonina nas terminações nervosas foram associados com hipertensão pulmonar. Nos estudos realizados antes da comercialização da sibutramina, não foram relatados casos de hipertensão pulmonar. No entanto, considerando a baixa incidência dessa doença na população em geral, desconhece-se se o produto pode causá-la.
2. Periodicamente deve-se monitorar a função hepática, particularmente em pacientes com história de hepatite ou cirrose.
3. A sibutramina não deve ser administrada a pacientes com insuficiência hepática grave.
4. Não é recomendado o uso da sibutramina em crianças (menores de 16 anos), estando liberado pelo FDA para os maiores de 16 anos.
5. A sibutramina não deve ser usada concomitantemente com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Deve haver pelo menos 2 semanas de intervalo após a interrupção dos IMAOs antes do início do tratamento com sibutramina. O tratamento com IMAOs não deve ser iniciado dentro das 2 semanas de interrupção do tratamento com sibutramina.
6. A sibutramina não deve ser usada concomitantemente com nenhum outro agente de ação central para redução de peso.
7. Não há necessidade de retirada gradual. A sibutramina não tem potencial de abuso.¹³
8. Ocorreram aumentos médios da pressão sistólica ou diastólica de até 4 mmHg durante o tratamento com sibutramina. A presença de hipertensão tratada ou pressão arterial elevada no *baseline* não pareceu predispor os pacientes para maiores elevações da pres-

- são arterial, durante o tratamento. Deve ser administrada com cautela e sob supervisão em pacientes com hipertensão preexistente. Não foi avaliada nem administrada em pacientes com doenças cardíacas ou coronarianas e deve, portanto, ser usada com cautela nesses pacientes. Não houve arritmia grave em pacientes tratados com sibutramina. A frequência cardíaca média aumentou em, aproximadamente, 6 batimentos por minuto durante o tratamento.^{1,2}
9. Mulheres com potencial de engravidar devem empregar medidas de contracepção durante o tratamento.
 10. Apesar de terem sido relatados somente 3 casos de convulsões em 3.244 indivíduos que receberam sibutramina, esta deve ser usada com cuidado em pacientes com história de epilepsia ou convulsão, devendo ser descontinuada em quaisquer pacientes que tenham apresentado convulsões durante o tratamento.
 11. A sibutramina pode causar midríase, devendo ser utilizada com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado.^{1,2}

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laboratório Medley – monografia do produto – Campinas, SP.
2. Mcnelly N, GOA K. Sibutramine – A review of its contribution to the management of obesity. *Adis Drug Evaluation Drugs* 1998; 56 (6): 1093-1124.
3. Padwal R, Li S, Lau D. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD004094
4. Stock MJ. Sibutramine: a review of the pharmacology of a novel anti-obesity agent. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 Suppl 1: S25-9.
5. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26 Suppl 4: S29-33.
6. Wirth A, Krause J. Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286 (11): 1331-9.
7. James WP, Astrup A, Finer N, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. *The Lancet* 2000; 356 (9248): 2119-2125.
8. Lean ME. Sibutramine—a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997; 21 Suppl 1: S30-6; discussion 37-9.
9. Griffiths J, Brynes AE, Frost G, et al. Sibutramine in the treatment of overweight NIDD. *Int J Obes* 1995; 19 (2): 41
10. Appolinario JC, Bacaltchuk J, Sichieri R, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Sibutramine in the Treatment of Binge-Eating Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60 (11): 1109-16.
11. Appolinario JC, Godoy-Matos A, Fontenelle LF, Carraro L, Cabral M, Vieira A, Coutinho W. An open-label trial of sibutramine in obese patients with binge-eating disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (1): 28-30.
12. Fujikota K, Weinstein SP, Rowe e cols. Sibutramine induces weight loss and improves glycemic control in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41 Suppl 1:A215.
13. Arfken CL, Schuster CR, Johanson CE. Postmarketing surveillance of abuse liability of sibutramine. *Drug Alcohol Depend* 2003; 69 (2): 169-73.
14. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, e cols. Behavior therapy and sibutramine for the treatment of adolescent obesity: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289 (14): 1851-3.
15. Hind ID, Mangham JE, Ghani SP, e cols. Sibutramine pharmacokinetics in young and elderly healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 54 (11): 847-9.



SILDENAFIL

VIAGRA (Lab. Pfizer)

- Caixas com 4 comprimidos de 25, 50 e 100 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O sildenafil é rapidamente absorvido após sua administração oral. A média absoluta da biodisponibilidade oral é de 41%, sendo sua concentração plasmática máxima atingida em 30 a 120 minutos (média de 60 minutos) após ingestão em jejum. Quando administrado com refeição rica em gorduras, observa-se uma redução em sua taxa de absorção. O sildenafil e seu principal metabólito, o N-desmetil, apresentam ligação plasmática de aproximadamente 96%, sendo sua concentração protéica independente da concentração total da droga. O sildenafil sofre metabolização hepática, principalmente pelas isoenzimas microsossomiais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária). É excretado sob forma de metabólitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80% da dose administrada) e, em menor quantidade, na urina.^{1,2,3}

Na maioria dos casos, a dose recomendada é de 50 mg, administrada quando necessário, cerca de 1 hora antes da relação sexual. Seu início de ação pode, contudo, ser em menos de 30 minutos da tomada do medicamento.⁴ De acordo com a eficácia e a tolerabilidade, as doses máxima e mínima recomendadas são de 100 mg e 25 mg respectivamente. A frequência máxima recomenda-

da é de 1 vez ao dia, independentemente da dose utilizada.^{1,2,3}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Sildenafil restaura a capacidade de obtenção e manutenção da ereção peniana, de forma suficiente para a relação sexual, em homens com disfunção erétil. Isso ocorre pelo aumento do fluxo sanguíneo para o pênis durante e imediatamente após a estimulação sexual. Possui atividade altamente seletiva para a isoenzima PDE5, tendo como resultado a liberação de óxido nítrico e consequente inibição da metabolização do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), causando uma redução no cálcio intracelular, o que promove o relaxamento da musculatura lisa, levando ao ingurgitamento do tecido e à ereção peniana. Esses agentes são de fácil administração, mas ajudam no desenvolvimento das ereções se o homem for estimulado sexualmente (de forma tátil e/ou psíquica); seus efeitos não persistem após o término da estimulação sexual. A resposta na ereção geralmente melhora com o aumento da dose e da concentração plasmática do sildenafil.^{1,2,3}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, congestão nasal, dispepsia, rubor facial.

Menos comuns: alterações visuais, (leves e transitórias), predominantemente cromatopsia (distúrbio na visão colorida), infecções do trato urinário, priapismo, reação de fotossensibilidade, tontura, rash cutâneo e visão turva.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- disfunção erétil;^{4,5}
- disfunção erétil em homens com insuficiência cardíaca congestiva classes II e III (New York Heart Association).⁵

Inexistem evidências de que seja eficaz em disfunções sexuais femininas.

Evidências incompletas:

- disfunção erétil em homens com esquizofrenia em tratamento com risperidona;⁶

- disfunção erétil induzida por antidepressivos serotoninérgicos;⁷
- disfunção erétil em homens com HAS em uso de anti-hipertensivos.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

- A co-administração com nitratos é absolutamente contraindicada, pois os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensivos daqueles;
- em pacientes com outro tipo de tratamento para disfunção erétil.



INTOXICAÇÃO

Em casos de superdose, medidas de suporte gerais devem ser adotadas conforme a necessidade. A diálise renal em princípio não acelera o *clearance* do sildenafil, uma vez que este possui eliminação renal desprezível.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Idosos

Devido à diminuição do *clearance* do sildenafil, a concentração plasmática livre em idosos encontra-se aproximadamente 40% superior à que se verifica em pacientes jovens, devendo-se, portanto, iniciar com doses mais baixas (25 mg).



PRECAUÇÕES

1. Antes de o tratamento farmacológico ser considerado, deve-se realizar anamnese e exame físico cuidadosos para determinar as possíveis causas da disfunção erétil (físicas, psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular de seus pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado com a atividade sexual. Eventos cardiovasculares importantes, incluindo hemorragia cerebrovascular, infarto do miocárdio, morte súbita de origem cardiovascular, ataque isquêmico transitório e arritmia ventricular foram descritos após a comercialização de outro medicamento oral, inibidor da PDE5.

3. Utilizar com cautela em pacientes com:
 - deformidade anatômica peniana (i.e., angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes que apresentem condições que predisponham ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia);
 - distúrbios da crase sanguínea ou úlcera péptica ativa, devendo sua administração ser feita somente após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício;
 - doença cardíaca, AVC, HAS ou hipotensão, e angina instável, devendo-se aguardar pelo menos 6 meses após esses episódios para iniciar com esse tipo de medicamento.
4. Insuficiência renal (IR): iniciar com doses reduzidas (25 mg) em pacientes com IR grave (*clearance* creatinina inferior a 30 mL/min), uma vez que há redução do *clearance* do sildenafil nesses casos, com aumento de 100% em sua concentração plasmática livre.
5. Insuficiência hepática: iniciar com doses reduzidas (25 mg) em pacientes com cirrose hepática.
6. Podem ainda ocorrer complicações fatais em pacientes com problemas pulmonares e em pacientes que usem marca-passo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laboratórios Pfizer. Monografia do produto, 1998.
2. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H e cols. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338 (20): 1997-2004.
3. Boolel M, Gepi-Attee S, Gingell JC e cols. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol* 1996; 78 (2): 257-261.
4. Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, Orazem J e cols. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 2003; 62 (3): 400-3.
5. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T e cols. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004; 164 (5): 514-20.
6. Aviv A, Shelef A, Weizman A. An open-label trial of sildenafil addition in risperidone-treated male schizophrenia patients with erectile dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(1):97-103.
7. Nurberg GH e cols. Sildenafil for iatrogenic serotonergic antidepressant medication-induced sexual dysfunction in 4 patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (1): 33-35.
8. Manasia P, Ribe Subira N, Bassas L e cols. Effectiveness and safety of the treatment with sildenafil (Viagra) in patients with erectile dysfunction and arterial hypertension. *Arch Esp Urol* 2003; 56 (7): 799-804.

SULPIRIDA

BROMOPIRAN (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 cápsulas contendo bromazepam 1 mg e sulpirida 25 mg.

DOGMATIL (Lab. Sanofi-Synthelabo)

- Caixas com 20 cápsulas de 50 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 200 mg;
- frascos com 30 mL (1 gota=1 mg).

EQUILID (Lab. Aventis Pharma)

- Caixas com 20 cápsulas de 50 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 200 mg.

SULPAN (Lab. Sanofi-Synthelabo)

- Caixas com 20 cápsulas com sulpirida 25 mg + bromazepam 1 mg.

FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A sulpirida é um antipsicótico derivado do grupo das benzamidas. Sua absorção ocorre em 4 a 5 horas. A biodisponibilidade da droga é de 25 a 35%, com variações individuais significativas. Suas concentrações plasmáticas são proporcionais às doses administradas, ocorrendo baixa difusão para o SNC. A taxa de ligação protéica é de aproximadamente 40%, e sua meia-vida plasmática, de 7 horas. A eliminação da droga se dá principalmente por via renal, podendo chegar a ser excretada inalterada na urina (esse índice pode chegar a 92% da droga). Cruza a barreira hematoencefálica com dificuldade, e por ser hidrofílica, tem baixa penetração no SNC.¹⁻³

Existem evidências de eficácia da sulpirida no tratamento dos sintomas da esquizofrenia, sendo um medicamento de escolha principalmente naqueles pacientes que apresentam sintomas negativos predominantes e que apresentam muitos efeitos extrapiramidais com outros antipsicóticos.⁴

Foi eficaz ainda associado a estabilizadores de humor em episódio de mania grave, com sintomas psicóticos,⁵ no tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária associada à clozapina,⁶⁻⁸ e no tratamento da síndrome do cólon irritável (200 a 450 mg/d).⁹

As doses necessárias para combater sintomas psicóticos produtivos variam entre 400 e 1.800 mg, administradas em 2 tomadas diárias. Em doses menores, entre 50 e 150 mg, tem sido usada

como antidepressivo¹⁰ e no tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia.¹¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A sulpirida é considerada um antipsicótico atípico pelo seu baixo índice de efeitos extrapiramidais, possivelmente devido à pouca afinidade por receptores D2 no sistema nigro-estriatal. Demonstra um mecanismo de ação dose-dependente, pois em doses altas tem ação neuroléptica e, em doses baixas, possui ação desinibitória. Esse último mecanismo deve-se, provavelmente, ao bloqueio preferencial de receptores D2 pré-sinápticos, resultando em uma ação dopaminérgica (o bloqueio pré-sináptico aumenta o *turnover* dopaminérgico), podendo ser usada como antidepressivo e no tratamento de sintomas depressivos da esquizofrenia, em doses de 50 a 150 mg.^{4,5}

Com doses maiores, bloqueia os receptores pós-sinápticos, sendo muito mais potente no bloqueio de receptores D2 e D3 do que dos receptores D4 e D1. Possui baixa afinidade com receptores adrenérgicos, 5-HT2 e muscarínicos, produzindo pouca sedação e hipotensão. Seus efeitos de bloqueio dopaminérgico no sistema túbero-infundibular causam aumento na prolactina e, conseqüentemente, podem causar galactorréia.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, constipação, hiperprolactinemia, sedação e galactorréia (dose-dependentes).

Menos comuns: acatisia, abstinência, agitação, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorréia, amnésia, anorexia, ansiedade, ataxia, aumento do apetite, cáries dentárias, distonia, congestão nasal, convulsão, crises oculógiras, déficit cognitivo, *delirium*, dependência, depressão da medula óssea, discinesia tardia, distonia tardia, ejaculação retardada, excitação, fadiga, ganho de peso, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiporreflexia, hipotensão postural, hipertensão arterial, icterícia, impotência, inquietude, leucocitose, leucopenia, pseudoparkinsonismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, relaxamento muscular, retenção urinária, rigidez muscular, salivação, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, sonolência, taquicardia,

tonturas, torcicolo, tremores finos, urticária, vertigens, visão borrada, xeroftalmia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia;⁴
- episódio de mania grave, com sintomas psicóticos, associado ao estabilizador do humor;⁵
- esquizofrenia refratária à clozapina, como coadjuvante;⁵⁻⁸
- síndrome do cólon irritável (200 a 450 mg/dia).⁹

Evidências incompletas:

- para depressões com retardo psicomotor, em baixas doses – até 200 mg;^{10,12,13}
- associada ao lítio, no tratamento da depressão bipolar;¹⁴
- transtornos somatoformes;¹⁴
- transtorno doloroso;¹⁶
- em associação com olanzapina para tratamento da esquizofrenia refratária;¹⁷
- síndrome de Gilles de la Tourette;¹⁸
- síndromes vertiginosas a dose pode variar entre 150 a 300 mg/dia;
- enxaqueca;
- como antiemético;
- zumbido (50 mg/dia);¹⁹
- coréia de Huntington;²⁰
- hemibalismo.²¹



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Feocromocitoma: sua ação estimulante dopaminérgica pode explicar o desencadeamento de crises hipertensivas em pacientes com feocromocitoma ainda latente e em hipertensos;

Relativas

- Insuficiência renal;
- em pacientes muito agitados, pela ação estimulante dopaminérgica;
- hipertensos graves, sua ação estimulante dopaminérgica pode explicar o desencadeamento de crises hipertensivas;
- em pacientes com *miastenia gravis*.



INTOXICAÇÃO

Excitação do SNC com agitação, *delirium* e sintomas extrapiramidais graves, como tremores, rigidez muscular e catatonía. Podem ocorrer arritmias cardíacas e bloqueio AV, mais comuns com outros antipsicóticos. Pode ocorrer diminuição dos níveis de consciência e depressão do sistema nervoso. Há registro de superdose com até 16g sem óbito do paciente.

O tratamento consiste em monitorização apropriada, diurese osmótica alcalina e uso de antiparkinsonianos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Estudos de teratogenicidade não mostraram a toxicidade fetal da sulpírida, e não há registro de malformação em consequência do seu uso durante a gravidez. Entretanto, a sua segurança durante a gravidez não foi estabelecida. Como regra, sempre que possível, deve-se evitar seu uso no primeiro trimestre, preferindo drogas mais conhecidas e mais utilizadas nesse período como o haloperidol ou a clorpromazina.

Lactação

A sulpírida, por não ser excretada em altas concentrações no leite materno, tem sido utilizada também como estimulante da lactação em mulheres em período de amamentação.

Crianças

Pode ser usada a sulpírida em crianças e adolescentes com segurança.

Idosos

Pode ser usada nessa faixa etária, na qual é preferível devido ao seu baixo espectro de para-efeitos.²¹



LABORATÓRIO

Não há informações.



PRECAUÇÕES

Evitar seu uso:

1. Na menopausa, pelo aumento dos níveis de prolactina.
2. Associado ao álcool.
3. No primeiro trimestre de gestação.
4. Em pacientes com epilepsia, já que pode diminuir o limiar convulsivante.
5. Em pacientes com doença de Parkinson.
6. Em hipertensos graves; sua ação estimulante dopaminérgica pode desencadear crises hipertensivas.
7. Em pacientes com disfunção hipofisária, pois pode causar hiperprolactinemia.
8. Em pacientes com neoplasias mamárias prolactino-dependentes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mucci A, Nolf G, Maj M. Levosulpiride: a review of its clinical use in psychiatry. *Pharmacol Res* 1995; 31(2):95-101.
2. Owens M, Risch S. Atypical antipsychotics. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. American Psychiatric Press, Washington DC, 1995.
3. Schatzberg AF, Cole JO, Debbastista C. *Manual of clinical psychopharmacology*. 3ª ed. American Psychiatry Press, Washington DC, 1997.
4. Soares BG, Fenton M, Chue P. Sulpiride for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001162.
5. Maes M, Delange J, Ranjan R. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 1998; 97 (6): 387-97. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 12 (171): 569-73.
6. Stubbs JH, Haw CM, Staley CJ, Mountjoy CQ. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102 (5): 390-3.
7. Shiloh R, Zemishlany Z, Aizenberg D, Radwan M, Schwartz B, Dorfman-Etrog P, Modai I, Khaikin M, Weizman A. Sulpiride augmentation in people with schizophrenia partially responsive to clozapine. A double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 1997; 12 (171): 569-73.
8. Stubbs JH, Haw CM, Staley CJ, Mountjoy CQ. Augmentation with sulpiride for a schizophrenic patient partially responsive to clozapine. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 102 (5): 390-3.
9. Komarov FI, Rapoport SI, Ivanov SV, Kharaian LV, Kolesnikov DB, Kurikov AV. Sulpiride treatment of irritable colon syndrome. *Klin Med* 2000; 78 (7): 22-6.
10. Okada F. Why can low doses of sulpiride counteract depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15 (6): 442.

11. Colonna L. Antideficient properties of neuroleptics. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 89 (380): 77-82.

12. Maier W, Benkert O. Treatment of chronic depression with sulpiride: evidence of efficacy in placebo-controlled single case studies. *Psychopharmacology* 1994; 115 (4): 495-501.

13. Ruther E, Degner D, Munzel U, Brunner E, Lenhard G, Biehl J, Vogtle-Junkert U. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (4): 127-35.

14. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Del Zompo M. A double-blind study of L-sulpiride versus amitriptyline in lithium-maintained bipolar depressives. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88 (6): 434-9.

15. Rouillon F, Rahola G, Van Moffaert M, Lopes RG, Dunia I. Sulpiride in the treatment of somatoform disorders: results of a European observational study to characterize the responder profile. *J Int Med Res* 2001; 29 (4): 304-13.

16. Ferreri M, Florent C, Gerard D. Sulpiride: study of 669 patient presenting with pain of psychological origin. *Encephale* 2000; 26 (4): 58-66.

17. Raskin S, Durst R, Katz G, Zislin J. Olanzapine and sulpiride: a preliminary study of combination/augmentation in patients with treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20 (5): 500-3.

18. Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13 (3): 229-35.

19. Lopez Gonzalez MA, Muratori Leon ML, Moreno Vaquera J. Sulpiride as initial treatment in tinnitus retraining therapy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54 (4): 237-41.

20. Knowling MR, Wrench W. Treatment of Huntington's chorea with sulpiride. *S Afr Med J* 1991; 79 (3): 169.

21. Hanaoka Y, Ohi T, Matsukura S. A case of hemiballism successfully treated by sulpiride, caused by lesions of the striatum. *Rinsho Shinkeigaku* 1990; 30 (7): 774-6.

22. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf* 1996; 14 (5): 288-98.



TACRINA

TACRINAL (Biosintética)

- Embalagens com 30 cápsulas de 10, 20, 30 e 40 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A tacrina é rapidamente absorvida após administração oral. O pico de concentração plasmática é atingido em 90 minutos. Liga-se em 55% a proteínas plasmáticas, e sua biodisponibilidade é reduzida em 30 a 40% por alimentos no estômago. En-

tretanto, essa interferência não ocorre se administrada pelo menos 1 hora antes das refeições. Sofre metabolismo de primeira passagem, sendo metabolizada principalmente pelo sistema CP 450 e excretada por via hepática. Por ser metabolizada pela enzima CYP1A2, pode ter seus níveis séricos modificados por medicamentos que inibem ou induzem esse sistema. Apresenta meia-vida de 3 a 4 horas, necessitando ser administrada 4 vezes ao dia.¹

Além de seus efeitos sobre o desempenho cognitivo, a tacrina pode interferir na função hepática estando associada à elevação das transaminases hepáticas em 25% dos pacientes. Interfere ainda no sistema nervoso parassimpático, resultando em todos os sinais e sintomas habituais de atividade muscarínica como náuseas, vômitos, diarreia e outros sintomas autonômicos.¹

A dose inicial de tacrina é de 10 mg – 4 vezes ao dia. Essa dose deve ser mantida por, no mínimo, 6 semanas com monitorização semanal dos níveis das transaminases. Após 6 semanas, a dose deve ser elevada para 80 mg ao dia, certificando-se de que não houve elevação significativa dos níveis das referidas enzimas e de que houve uma boa tolerância do paciente ao tratamento. As doses podem ser ainda elevadas para 120 e 160 mg ao dia (em esquema de doses divididas) em intervalos de 6 semanas.

O nível de TGP deve ser medido a cada 2 semanas por aproximadamente 3 meses após cada aumento de dose. Com a dose estabilizada, deve-se medir 1 vez a cada 3 meses. Se o nível de TGP estiver 3 a 5 vezes acima do limite superior normal, convém reduzir a dose para os níveis anteriores. Uma tentativa posterior de aumentar a dose pode ser mais bem-sucedida e não apresentar aumento significativo da TGP. Se os níveis estiverem 5 a 10 vezes acima do limite normal, deve-se interromper temporariamente o medicamento e reintroduzi-lo posteriormente após o retorno da TGP aos níveis basais. Se os níveis forem superiores a 10 vezes os valores normais, o medicamento deve ser descontinuado.^{1,2}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A tacrina, um inibidor reversível da colinesterase, presumivelmente atua elevando os níveis de acetilcolina no córtex cerebral por diminuir sua degra-

dação pelos neurônios ainda intactos. Alguns dados indicam que a tacrina também atua em aminoácidos excitatórios (glutamato e aspartato) em canais de potássio e em sistemas de aminas biogênicas.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: agitação, anorexia, artralgia, artrite, bronquite, calafrios, conjuntivite, convulsão, diarreia, dispnéia, elevação dos níveis de transaminases hepáticas, faringite, febre, hipercinesia, hipertensão, hipertonía, hipotensão, mal-estar, mialgia, náuseas, nervosismo, parestesia, pneumonia, *rash*, síncope, sinusite, vertigem, vômitos.

Menos comuns: acne, alopecia, ambliopia, anemia, angina pectoris, apatia, asma, ataque isquêmico transitório, aumento da libido, aumento de peso, aumento do apetite, bradicardia, bursite, câncer de pele, câncer de próstata, carcinoma de célula basal, caquexia, catarata, celulite, cistite, colelitíase, congestão do peito, defeito do campo visual, dermatite, desidratação, diplopia, distúrbio do paladar, disúria, diverticulite, dor de ouvido, dor no peito, dor ocular, eczema, edema de face, edema generalizado, emagrecimento, embolia pulmonar, enxaqueca, epistaxe, eructação, esofagite, estomatite, flebite, furunculose, gastrite, glaucoma, gengivite, glicosúria, glossite, hematuria, hemiplegia, hemorragia gastrointestinal, hemorragia vaginal, hemorroidas, hérnia hiatal, hipercolesterolemia, hiperqueratose, hiperventilação, impotência, infarto do miocárdio, infecção respiratória inferior, insuficiência cardíaca, insuficiência venosa, linfadenopatia, lipoma, litíase renal, neurite, neuropatia, noctúria, osteoporose, paranóia, paresia, piúria, poliúria, prurido (genital), psoríase, retenção urinária, síndrome extrapiramidal, sonhos anormais, sudorese, surdez, tendinite, urgência miccional, xeroftalmia, xerostomia.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- demência do tipo Alzheimer, de intensidade leve a moderada.^{2,3,4,5}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à droga;
- antecedentes de hepatopatia crônica ou aguda;
- aumento das transaminases ou icterícia ou icterícia em exposições prévias à tacrina;
- antecedentes de úlcera gastroduodenal;
- gravidez e lactação.



INTOXICAÇÃO

A superdose pode causar uma crise colinérgica (náuseas, vômitos, salivação, sudorese, bradicardia, hipotensão, colapso e convulsões). Pode ocorrer aumento da fraqueza muscular e óbito se os músculos respiratórios estiverem envolvidos.

O tratamento é sintomático e de suporte: lavagem gastrointestinal; manutenção das funções respiratória e cardíaca; monitorização da função cardíaca (ECG). Atropina e aminas simpaticomiméticas podem ser usadas como antídotos: sulfato de atropina, dose inicial de 1 a 2 mg IV, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Como não há informações, não deve ser utilizada nessas condições.

Crianças

Não existem estudos adequados que justifiquem seu uso em crianças.

Idosos

Seu uso é indicado para essa faixa etária.



LABORATÓRIO

Não foram observados efeitos significativos nos sinais vitais, na função cardíaca avaliada por ECG, ou em medições laboratoriais outras que não a elevação das transaminases. Embora uma baixa incidência de discrasias leucocitárias tenha sido associada com um metabólito da tacrina, não existem evidências, atualmente, de que essas dis-

crasias sangüíneas estejam associadas ao uso da tacrina.



PRECAUÇÕES

1. Cerca de metade dos pacientes que usam tacrina apresentam alteração das enzimas hepáticas, principalmente nas primeiras 12 semanas, que melhoram com descontinuação do medicamento ou ajuste da dose.⁵
2. Há relatos de hepatotoxicidade fatal com o uso de tacrina;⁶
3. Monitorização semanal continuada das transaminases deve ser feita em pacientes com elevações modestas (maiores que 2 vezes o limite superior normal).
4. Pode exagerar o relaxamento muscular induzido pela succinilcolina.
5. Na administração concomitante de teofilina e tacrina, recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de teofilina e redução da dose da tacrina.
6. A penetração da tacrina no líquido é muito variável em pacientes com doença de Alzheimer, e a disparidade das concentrações de tacrina nos sítios de ação pode ser uma das razões para os resultados conflitantes de estudos da sua eficácia nessa doença.⁷

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jann MW, Shirley KL, Small GW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2002; 41 (10): 719-739.
2. Davis KL & Powchick P. Tacrine. Lancet 1995; 345: 625-630.
3. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER et al. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. N Engl J Med 1992; 327: 1253-1259.
4. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. JAMA 1994; 271: 985-991.
5. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MP, et al. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. JAMA 1994; 271: 992-998.
6. Blackard WG, Sood GK, Crowe DR, et al. Tacrine: a cause of fatal hepatotoxicity. J Clin Gastroenterol 1998; 26: 57-59.
7. Grothe DR, Piscitelli SC, Dukoff R, et al. Penetration of tacrine into cerebrospinal fluid in patients with Alzheimer's disease. J Clin Psychopharmacol 1998; 18: 78-81.



TADALAFIL

CIALIS (Lab. Lilly)

- Caixas com 2 e 4 comprimidos de 20 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O tadalafil é rapidamente absorvido após administração oral, com concentração plasmática máxima média de 2 horas após a administração.

É amplamente distribuído para os tecidos, com 94% do fármaco plasmático ligado a proteínas em concentrações terapêuticas. Possui meia-vida média de 17,5 horas, sendo excretado predominantemente sob a forma de metabólitos inativos, principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose), e, em menor quantidade, na urina.^{1,2,3} É predominantemente metabolizado pelo citocromo P450, isoforma CYP 3A4. A farmacocinética do tadalafil em indivíduos saudáveis é linear em relação ao tempo e à dose. Com a dose variando entre 2,5 a 20 mg, a exposição aumenta proporcionalmente com a dose, sendo sua concentração plasmática de estado de equilíbrio obtida após 5 dias de doses diárias. Não há interação entre alimentação ou ingestão de álcool na absorção do tadalafil.^{1,2,4}

A dose inicial recomendada é de 20 mg 1 vez ao dia, com início de ação em 30 minutos, funcionando por até 36 horas. Não deve haver mais de 1 administração ao dia. Tal como ocorre com todos os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), iso-enzima que media a resposta erétil, a estimulação tátil e/ou psicológica é necessária para que o medicamento seja eficaz.^{1,3,5}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Tadalafil restaura suficientemente a capacidade de obtenção e manutenção da ereção peniana para a relação sexual em homens com disfunção erétil. Isso ocorre pelo aumento do fluxo sangüíneo para o pênis durante e imediatamente após a estimulação sexual. O resultado é a liberação de óxido nítrico e a consequente inibição da metabolização do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), causando uma redução no cálcio intracelular, o que promove o relaxamento da musculatura lisa, levando ao ingurgitamento do tecido e

à ereção peniana. Esses agentes são de fácil administração, mas somente ajudam no desenvolvimento das ereções se o homem for estimulado sexualmente (de forma tátil e/ou psíquica), sendo que seus efeitos não persistem após o término da estimulação sexual.^{1,6} É mais de 10.000 vezes mais potente para PDE 5 do que para PDE1, PDE2, PDE3 – enzima envolvida na contratilidade cardíaca – e PDE4. Além disso, tadalafil é aproximadamente 700 vezes mais potente para PDE5 do que para PDE6, enzima encontrada na retina, responsável pela fototransdução. Sua seletividade para PDE5 sobre os outros membros da família fosfodiesterase reduz a incidência dos efeitos colaterais indesejáveis.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Na maioria dos pacientes, os eventos são leves ou moderados, geralmente transitórios, diminuindo com a continuação do tratamento. Não há diferença significativa entre as reações adversas entre as doses de 10 e 20 mg.^{6,7,8}

Mais comuns: cefaléia, dispepsia e dor lombar.

Menos comuns: mialgia, congestão nasal e rubor facial.

Obs.: priapismo não foi relatado nos estudos clínicos com tadalafil.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- disfunção erétil;^{7,8}
- disfunção erétil em homens com diabetes mellito.^{8,9}

Inexistem evidências de que seja eficaz em disfunções sexuais femininas.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à droga ou a quaisquer componentes da fórmula;
- em pacientes com doença cardiovascular subjacente grave (i.e., pacientes com angina instável ou insuficiência cardíaca grave – *New York Heart Association* graus III ou IV), a função sexual via de regra encontra-se bastante comprometida, existindo contra-indicação ao uso de

tudo e qualquer inibidor da PDE5 (“restrição de classe farmacológica”);^{1,11}

- a co-administração com nitratos é absolutamente contra-indicada pois os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensivos daqueles;
- em pacientes com outro tipo de tratamento para disfunção erétil.



INTOXICAÇÃO

Em casos de superdose, medidas de suporte gerais devem ser adotadas conforme a necessidade. Doses únicas de até 500 mg foram administradas a indivíduos saudáveis, e doses múltiplas diárias de até 100 mg a pacientes. Os eventos adversos foram similares àqueles observados com doses menores.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Crianças

Tadalafil não foi avaliado em indivíduos com menos de 18 anos.¹

Idosos

Apesar de apresentarem menor *clearance*, não há necessidade de ajuste de dose.^{1,8}



PRECAUÇÕES

1. Antes do tratamento farmacológico ser considerado, deve-se realizar anamnese e exame físico cuidadosos para determinar as possíveis causas da disfunção erétil (físicas, psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular de seus pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado com a atividade sexual. Eventos cardiovasculares importantes, incluindo hemorragia cerebrovascular, infarto do miocárdio, morte súbita de origem cardiovascular, ataque isquêmico transitório e arritmia ventricular, foram descritos após a comercialização de outro medicamento oral, inibidor da PDE5. Entretanto, não foram encontradas diferenças clinicamente relevantes na incidência de alterações laboratoriais anormais nem alterações eletrocardiográficas entre homens tratados com tadalafil ou placebo.^{8,11}
3. Insuficiência hepática: a exposição (AUC) ao tadalafil em indivíduos com insuficiência hepá-

- tica leve e moderada (Child-Pugh Classe A e B) é semelhante à exposição em indivíduos saudáveis, não sendo necessário ajuste de dose.¹
4. Insuficiência renal: indivíduos com insuficiência renal leve (*clearance* de creatinina 51 a 80 mL/min) ou moderada (*clearance* de creatinina 31 a 50 mL/min), a exposição ao tadalafil foi mais alta do que em indivíduos saudáveis.¹ Sua administração a pacientes com insuficiência renal moderada parece ser menos tolerada quanto à dor lombar.
 5. Diabetes melito: a exposição (AUC) ao tadalafil em pacientes com diabetes melito foi cerca de 19% mais baixa do que em indivíduos saudáveis; porém, não requer o ajuste da dose. Saenz demonstrou que, quando administrado "sob demanda" em doses de 10 mg e 20 mg, tadalafil é eficiente para o tratamento de disfunção erétil em 64% dos pacientes diabéticos.^{8,9,10}
 6. Utilizar com cautela em pacientes com deformidade anatômica peniana (i.e., angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes que apresentem condições que predisponham ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laboratórios Lilly. Monografia do produto, 2003.
2. Montorsi F, Salonia A, Deho F e cols. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU International* 2003; 91: 446-54.
3. Padma-Nathan H, Rosen R, Shabsigh R e cols. Cialis™ (IC351) provides prompt response and extended period of responsiveness for the treatment of men with erectile dysfunction (ED). *J Urol* 2001; 165 (Suppl. 5): 224.
4. Patterson B, Bedding A, Jewell H. The effect of intrinsic and extrinsic factors on the pharmacokinetic properties of tadalafil (IC351). *Int J Impot Res* 2001; 13 (Suppl. 4): A120.
5. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H e cols. Tadalafil allows men with erectile dysfunction to have successful intercourse up to 36 hours postdose. *J Urol* 2002; 167 (4), A709.
6. Gresser U, Gleiter Ch. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil – review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7 (10): 435-46.
7. Padma-Nathan H, McMurray JG, Pullman WE e cols. On-demand IC351 (Cialis™) enhances erectile function in patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 2001; 13: 2-9.
8. Brock G, Mc Mahon C, Chen KK e cols. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002; 168: 1332-1336.
9. Saenz D, Emmick J, Anglin G e cols. The effect of on-demand IC351 treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Eur Urol* 2001; 39 (Suppl. 5): 16.

10. Saenz D, Emmick J, Anglin G e cols. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25 (12): 2159-2164.

11. Emmick J, Stuewe S, Mitchell M. Overview of the cardiovascular effects of tadalafil. *Eur Heart J* 2002; 4: H32-H47.



TIANEPTINA

STABLON (Lab. Servier)

- Caixas com 30 e 60 drágeas de 12,5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A tianeptina é uma molécula derivada dos tricíclicos. É bem-absorvida oralmente, atingindo o pico de concentração plasmática em aproximadamente 1 hora após a ingestão. Sua biodisponibilidade é de 99% e não sofre metabolismo hepático de primeira passagem. Liga-se intensamente às proteínas plasmáticas (95%). É oxidada no fígado (CYP 450 III A3 e não II D6 ou IA1), sendo menos de 3% excretada na urina inalterada e 66% sob a forma de metabólitos. Sua farmacocinética é pouco afetada pelo álcool, pela cirrose hepática e pela idade, embora os metabólitos sejam mais elevados no sangue de idosos do que em indivíduos jovens. Sua meia-vida é de $6,3 \pm 2,5$ horas, aumentando em situações de insuficiência renal e em idosos. Nessas situações, deve ser ajustada a dose diária. A dose recomendada é de 12,5 mg, 3 vezes ao dia (25 a 50 mg/dia) antes das principais refeições. Pode ser iniciada já na sua dose ideal. Nos idosos com mais de 70 anos e nos casos de insuficiência renal, recomenda-se 12,5 mg 2 vezes ao dia.^{1,2}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A tianeptina, ao contrário dos outros antidepressivos, aumenta a recaptação de serotonina nos terminais nervosos serotoninérgicos presentes no córtex, hipocampo e sistema límbico.¹ É isenta de efeitos anticolinérgicos, não produz alterações significativas no ECG e na pressão arterial, não induz modificações de peso, não provoca distúrbios do ciclo sono-vigília e tem baixa propensão a causar abuso ou dependência. Tem efeito ansiolítico sem causar sedação e, conseqüentemente, sem afetar a memória, a atenção, ou outras funções cognitivas.^{1,2}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ansiedade, anorexia, astenia, boca seca, cefaléia, constipação, dificuldade de concentração, dor abdominal, perda de apetite, hipotensão postural, insônia, náuseas, perda de memória, pesadelos, sonolência, tonturas, vertigens.

Menos comuns: abstinência, agitação, alergia, alteração do paladar, calorões, dor epigástrica, dor precordial, dor lombar, extra-sístoles, flatulência, ganho de peso, irritabilidade, mialgia, palpitações, prurido, taquicardia, tremores, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior com ou sem sintomas ansiosos;³⁻⁷
- distímia;³
- depressão maior no idoso;⁸
- depressão maior em pacientes com dependência de álcool em abstinência.⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Crianças menores de 15 anos;
- associação com IMAOs;
- associação com mianserina;
- gravidez e aleitamento.



INTOXICAÇÃO

Não há relatos de óbito pelo uso da tianeptina. Sete pacientes que tentaram o suicídio com a droga recuperaram-se bem, mesmo tendo ingerido outras drogas simultaneamente. Outros 14 pacientes que ingeriram doses elevadas (10 a 60 comprimidos com ou sem álcool ou outros agentes psicotrópicos) tiveram um curso favorável, recuperando-se sem complicações graves.

Manejo

- Interromper a droga.
- Fazer lavagem gástrica e monitorar, se houver recursos disponíveis, a dosagem no sangue.
- Monitorar e apoiar as funções cardiocirculatória, renal e respiratória.

- Realizar tratamento sintomático de forma apropriada.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e Lactação

Como não há experiência com a tianeptina em grávidas e na lactação, não deve ser usada em tais situações.

Crianças

Seu uso é contra-indicado nessa faixa etária.

Idosos

É efetiva e bem-tolerada por idosos, pois tem efeitos anticolinérgicos muito discretos e, praticamente, nenhuma ação sobre o aparelho cardiocirculatório.¹⁰



LABORATÓRIO

A tianeptina não afeta dosagens laboratoriais hematológicas, bioquímicas, renais ou hepáticas.



PRECAUÇÕES

1. Na interrupção do tratamento recomenda-se, como para todos ou outros antidepressivos, a redução progressiva da dose durante 7 a 14 dias.
2. Em caso de anestesia geral, é conveniente advertir o anestesiológista e suspender o tratamento 24 a 48 horas antes do procedimento cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilde MI, Benfield P. Tianeptine – a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in depression in coexisting anxiety and depression. *Drugs* 1995; 49 (3): 411-39.
2. Grupo de Pesquisa Servier. Stablon – tianeptina. Dossiê Científico. Servier do Brasil, Rio de Janeiro.
3. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: a review of its use in depressive disorders. *CNS Drugs* 2001; 15 (3): 231-59.
4. Invernizzi G, Aguglia E, Bertolino A, Casachia m, Ciani N, Marchesi GF, et al. The efficacy and safety of tianeptine in the treatment of depressive disorder: results of a controlled double-blind multicentre study vs. amitriptyline. *Neuropsychobiology* 1994; 30 (2): 85-93.
5. Lôo H, Sais-Ruiz JA, Costa e Silva M, Ansseau R, Herrington R, Vaz-Serra A, et al. Efficacy and safety of tianeptine in the

treatment of depressive disorders in comparison with fluoxetine. *J Affect Dis* 1999; 56: 109-18.

6. Waintraub L, Septien L, Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trials versus paroxetine. *CNS Drugs* 2002; 16 (1): 65-75.

7. Nickel T, Sonntag A, Schill J, Zobel AW, Ackl N, Brunnauer A, Murck H, Ising M, Yassouridis A, Steiger A, Zihl J, Holsboer F. Clinical and neurobiological effects of tianeptine and paroxetine in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23 (2): 155-68.

8. Raffaitin F. Efficacy and acceptability of tianeptine in the elderly: a review of clinical trials. *Eur Psychiatry* 1993; 8 (2): 117-24.

9. Malka R, Llo H, Souche A, Marey C, Kamount A. Long-term administration of tianeptine in depressed patients after alcohol withdrawal. *Br J Psych* 1992; 160: 66-71.

10. Saiz-Ruiz J, Montes JM, Alvarez E, Cervera S, Giner J, Guerrero J, Seva A, Dourdil F, Lopez-Ibor JJ. Tianeptine therapy for depression in the elderly. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1998; 22 (2): 319-29.



TIORIDAZINA

MELLERIL (Novartis)

- Caixas com 20 comprimidos de 10, 25, 50 e 100 mg;
- caixas com 20 comprimidos na forma *retard* de 200 mg;
- frascos com 50 mL/ 30 mg por mL, com dosador graduado em mg (25, 50 e 100 mg).



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A tioridazina é um derivado piperidínico do grupo das fenotiazinas. É metabolizada em nível hepático, dando origem a dois metabólitos: mesoridazina (meia-vida de 9 a 12 horas) e sulforidazina (meia-vida de 10 horas). Suspeita-se que a mesoridazina seja em parte responsável pelos efeitos da droga. A concentração plasmática máxima é atingida em 2 horas após a ingestão, e a meia-vida é de 7 a 9 horas.¹

A eficácia da tioridazina foi comprovada no tratamento dos sintomas psicóticos que ocorrem em diversos transtornos como na esquizofrenia, em psicoses breves, na mania aguda (com sintomas psicóticos), na depressão grave (com sintomas psicóticos), no transtorno esquizoafetivo, no transtorno delirante, na agitação em pacientes com retardo mental, em quadros demenciais com agitação, na amenorréia por uso de antipsicóticos,

no transtorno cerebral orgânico agudo e na agitação de quadros demenciais.⁷⁻⁹

A dose deve ser ajustada individualmente conforme necessário para o controle da sintomatologia. A dose média no episódio agudo varia de 300 a 600 mg, podendo chegar a de 1.000 a 1.200 mg. Para uso crônico, usar cerca de 800 mg (com doses maiores, há risco de retinopatia pigmentar). Em crianças, pode ser usado de 1 a 4 mg/kg de peso ao dia.²

Na fase aguda, aumentar gradativamente, podendo fracionar em 2 a 4 tomadas diárias. Em pacientes com baixo peso, doença renal ou hepática, recomenda-se iniciar com doses diárias menores.²



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Age principalmente no sistema dopaminérgico bloqueando D2 nos sistemas mesolímbico e mesofrontal. Os efeitos colaterais extrapiramidais devem-se à ação no sistema nigro-estriatal.³

A tioridazina age também sobre os receptores, muscarínicos (ação anticolinérgica intensa), histamínicos, norepinefrínicos, serotoninérgicos, mas em menor grau.⁴



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: alteração no ECG (aumento do intervalo QT, depressão do segmento ST e alterações na condução átrio-ventricular), aumento do apetite, congestão nasal, constipação, disartria, hipotensão postural, retenção urinária, rigidez muscular, sedação, taquicardia, tonturas, tremores finos.⁵⁻⁸

Menos comuns: acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração da função hepática, arritmias, ataxia, boca seca, cáries dentárias, convulsão, coriza, crises oculógiras, déficit cognitivo, *delirium*, dermatite esfoliativa, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ejaculação retardada, excitação, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, ganho de peso, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiporreflexia, icterícia, íleo paralítico, impotência, incontinência urinária, inquietude, leucocitose, leucopenia, náuseas, parkinsonismo, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, retinopatia pigmentar, salivação, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, urticária, vertigens, visão borrada.^{7,8}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- na esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção);
- na mania aguda psicótica grave, como adjuvante aos estabilizadores do humor;
- depressão psicótica, com antidepressivos;
- transtorno esquizoafetivo;
- transtorno delirante;
- psicoses breves;
- agitação em pacientes com retardo mental;
- em quadros demenciais com agitação;
- amenorréia por uso de antipsicóticos;
- transtorno cerebral orgânico agudo.^{7,8}
- demências (agitação).⁹

Evidências incompletas:

- psicose induzida por drogas;
- transtorno de personalidade grave (impulsividade/agitação);
- psicoses na infância.^{7,8}



CONTRA-INDICAÇÕES

- Gravidez e amamentação;
- hipersensibilidade à droga;
- antecedentes de discrasias sangüíneas;
- estados comatosos ou depressão acentuada do SNC;
- epilepsia;
- doença cardiovascular grave.



INTOXICAÇÃO

O quadro caracteriza-se por depressão do SNC (sonolência até coma), hipotensão, sintomas extrapiramidais, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paraltico e arritmias cardíacas.

É importante diferenciá-lo de síndrome neuroléptica maligna. Em tentativas de suicídio, deve-se verificar se houve associação com outros depressores do SNC.

O manejo é basicamente de suporte e sintomático. As seguintes medidas devem ser adotadas:

- fazer lavagem gástrica (no período inicial);
- não provocar vômitos, devido ao risco de aspiração;

- manter as vias aéreas permeáveis;
- na presença de sintomas extrapiramidais graves, usar antiparkinsonianos (com precaução).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Seu uso deve ser evitado no primeiro trimestre da gravidez, dando-se preferência a drogas como o haloperidol.¹⁰

Lactação

A tioridazina passa para o leite materno. Como não se conhecem os riscos para o desenvolvimento do bebê, a mãe deve ser desencorajada a amamentar.¹¹

Crianças

A tioridazina não deve ser usada em crianças com menos de 6 meses de idade, a não ser que seja extremamente necessária. Deve-se iniciar com pequenas doses e elevá-las lentamente. Como as crianças têm dificuldades de verbalizar, deve-se estar atento para os efeitos colaterais e adversos.

Idosos

O metabolismo hepático mais lento e a maior sensibilidade ao bloqueio dopaminérgico e muscarínico fazem com que os efeitos colaterais sejam maiores nos idosos. Por isso, devem ser usadas doses menores (1/3 ou 1/2 da dose média em adultos jovens). Além disso, a tioridazina deve ser usada com precaução nesses pacientes devido ao risco de efeitos hipotensores (quedas) e cardíacos adversos, pois é cardiotóxica.



LABORATÓRIO

- Pode ocasionar falso-positivos para testes de gravidez e para fenilketonina urinária. Interfere nos exames de dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção ACTH (diminui).



PRECAUÇÕES

1. Sugere-se a realização de hemograma completo, provas de função hepática, ECG em homens acima de 30 e em mulheres com mais de 40 anos (pode aumentar o intervalo QT, deprimir o ST e provocar alterações na condução cardíaca).

2. Ficar atento para sinais de alteração na crase sangüínea (agranulocitose e leucopenia), tais como febre, dor de garganta, solicitando hemograma completo.
3. Em pacientes epiléticos, há maior risco de piorarem as crises convulsivas; também há perigo na interação da tioridazina com anti-convulsivantes: a dose do anticonvulsivante deve ser ajustada.
4. Deve-se realizar fundoscopia nos pacientes em uso crônico de tioridazina devido ao risco de retinopatia pigmentar.
5. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, já que um terço desses tumores são prolactino-dependentes.
6. Cuidar o risco de hipotensão, principalmente em idosos.
7. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
8. Pacientes que dirigem ou operam máquinas perigosas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição dos reflexos provocados pela droga.
9. Para realizar ECT, aconselha-se retirar previamente a droga. Entretanto, pode ser mantida em pacientes muito agitados.
10. Cuidar a exposição prolongada ao sol pelo perigo de entermação e fotossensibilidade devido ao aumento da temperatura corporal.
11. A forma líquida é incompatível com água, leite, café, chá, sucos não-ácidos (maça, uva, abacaxi, ameixa), refrescos de sabor laranja e citrato de lítio. Pode ser ingerida com sucos ácidos (laranja, limão, etc.).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3ª ed. 1997; Am Psychiatric Press, Washington DC.
2. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003; 349 (18): 1738-49.
3. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological basis of therapeutics, 9ª ed. 1996; 18: 399-430. McGraw-Hill, New York, USA.
4. Stahl SM. Essencial Psychopharmacology 2ª ed. 2000; Cambridge University Press.
5. Silke B, Campbell C, King DJ. The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability. J Psychopharmacol 2002; 16 (4): 355-60.
6. Hartigan-Go K, Bateman DN, Nyberg G, Martensson E, Thomas SH. Concentration-related pharmacodynamic effects of thioridazine and its metabolites in humans. Clin Pharmacol Ther 1996; 60 (5): 543-53.
7. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines.

Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161 (2 Suppl): 1-56.

8. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs 12 ed. 2002; Hogrefe & Huber Publishers.

9. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. J Am Geriatr Soc 1990; 38 (5): 553-63.

10. Altshuler LL, Cohen L, Szuba M. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592-606.

11. Llewellyn A, Stowe, Z.N. Psychotropic medications in lactation. J Clin Psychiatry 1998; 59 (2): 41-52.



TIOTIXENO

NAVANE (Lab. Pfizer)

- Caixas com 20 comprimidos de 2 mg e 10 mg.

Obs.: No momento, não é comercializado no Brasil.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O tiotixeno é um derivado tioxantênico cujas propriedades são semelhantes às das fenotiazinas piperazínicas (flufenazina). Tem um tempo médio de absorção de 30 minutos, uma meia-vida inicial de 3 horas e 30 minutos e uma de desaparecimento terminal de 34 horas. É um antipsicótico típico usado no tratamento da esquizofrenia e do transtorno esquizoafetivo.¹⁻³

Como os demais antipsicóticos, também pode ser utilizado como adjuvante nos quadros de THB, especialmente nas fases maníacas.^{1,2,4}

Há evidências incompletas de eficácia de tiotixeno em síndromes cerebrais orgânicas, quadros demenciais e transtorno das personalidades *border-line* e esquizóide.⁵⁻⁷

A dose deve ser ajustada conforme as necessidades individuais do paciente. Em casos leves, pode-se usar 2 mg 3 vezes ao dia. A dose média na crise é de 6 a 15 mg/dia (dividida em 3 doses diárias). Em quadros muito severos, podem ser usados de 15 a 30 mg/dia, e, em casos raros, pode-se usar até 60 mg.⁸

Existe também uma forma parenteral usada em quadros de agitação psicomotora para tranquilização rápida, a qual não está disponível no Brasil.⁹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Age principalmente no sistema dopaminérgico em nível de receptores D2. Postula-se que a ação terapêutica deva-se ao bloqueio dopaminérgico dos sistemas mesolímbico e mesofrontal. Os efeitos colaterais extrapiramidais devem-se à ação no sistema nigro-estriatal, e alguns efeitos endócrinos, à ação no trato hipotálamo-hipofisário.

O tiotixeno também possui afinidade por outros receptores, como colinérgicos, histamínicos, serotoninérgicos e α 2-adrenérgicos.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: acatisia, distonia, parkinsonismo, rigidez muscular, sedação, síndrome extrapiramidal, tremores finos.

Menos comuns: agitação, alopecia, alteração do ECG, alteração da função hepática, amenorréia, anorgasmia, ansiedade, boca seca, câibras, cefaléia, constipação, convulsão, crises oculogíras, déficit de atenção, depressão, desregulação da temperatura, diarreia, discinesia tardia, diminuição da libido, distonia, ejaculação retardada, fotosensibilidade cutânea, galactorréia, ginecomastia, hipercinesia, hiperglicemia, hipertensão, hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão postural, icterícia, impotência, leucocitose, leucopenia, náuseas, rash cutâneo, redução do limiar convulsivante, retenção urinária, retinopatia pigmentar, síndrome neuroléptica maligna, síndrome da secreção inadequada do ADH, sudorese, taquicardia, tonturas, torcicolo, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo;¹⁻³
- adjuvante no tratamento dos sintomas psicóticos dos transtornos do humor.^{1,2,4}

Evidências incompletas:

- transtornos mentais orgânicos agudos e quadros demenciais;^{5,6}
- transtornos da personalidade *borderline* e esquizotípico.⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Colapso circulatório;
- estados comatosos;
- depressão do SNC;
- discrasias sangüíneas;
- hipersensibilidade à droga;
- depressão da medula óssea.



INTOXICAÇÃO

Pode ocorrer depressão do SNC (sonolência progredindo até o coma), hipotensão, sintomas extrapiramidais, torcicolos, ataxia, câibras, agitação, inquietude, convulsões, febre, boca seca, íleo paralítico e arritmias cardíacas. Podem ocorrer ainda disfagia e dificuldades respiratórias.

Deve-se diferenciar esse quadro da síndrome neuroléptica maligna ou de tentativas de suicídio e investigar se houve associação com outros depressores do SNC.

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático e inclui as seguintes medidas:

- lavagem gástrica (no período inicial);
- não provocar vômitos (risco de aspiração);
- manter vias aéreas permeáveis;
- em caso de sintomas extrapiramidais graves, usar antiparkinsonianos (com precaução).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não existem estudos controlados sobre o uso de tiotixeno em gestantes. Seu uso deve ser evitado principalmente no primeiro trimestre. Há 2 relatos de casos que indicam uma associação entre o tiotixeno e o encurtamento dos membros. Em ambos os casos, havia uso concomitante de outras drogas. Em outros estudos com mães tratadas com tiotixeno no primeiro trimestre, não foram encontradas malformações.

Lactação

Como não se conhecem os efeitos do tiotixeno no desenvolvimento do bebê, a mãe deve ser desencorajada a amamentar.

Crianças

Não é recomendável o uso de tiotixeno em crianças menores de 12 anos, faixa etária na qual não foi testado.

Idosos

Os idosos possuem o metabolismo hepático mais lento e são mais sensíveis ao antagonismo da dopamina aos consequentes efeitos extrapiramidais e aos efeitos anticolinérgicos. Deve-se começar com doses mínimas e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-las.



LABORATÓRIO

Os níveis plasmáticos do ácido úrico podem parecer diminuídos.



PRECAUÇÕES

1. Deve-se realizar exames da crase sangüínea, pois o tiotixeno aumenta o risco de leucopenia.
2. Em pacientes epiléticos e em abstinência ao álcool, há maior risco de piora das crises convulsivas. Também há perigo na interação do tiotixeno com anticonvulsivantes.
3. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de tiotixeno, já que um terço desses tumores são prolactino-dependentes e os antipsicóticos podem aumentar os níveis de prolactina.
4. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
5. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição dos reflexos e da atenção.
6. Realizar ECG quando se usam doses elevadas ou com pacientes que apresentam alterações cardíacas.
7. Caso se realize ECT, é aconselhável retirar previamente o fármaco. Entretanto, em pacientes muito agitados, pode ser mantido.
8. Evitar exposições prolongadas ao sol pelo perigo de enturmação e fotossensibilidade.
9. Pode haver sensibilidade cruzada entre o tiotixeno e os fenotiazínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, De Battista C. Antidepressants. In: Manual of Clinical Psychopharmacology. 4th ed. American Psychiatric Publishing Inc. 2003.

2. Kaplan BJ, Sadock VA. Dopamine receptor antagonist: Typical Antipsychotics. In: Pocket Handbook of Psychiatric Drug 3th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2001.

3. Sarai K, Okada M. Comparison of efficacy of zotepine and thiothixene in schizophrenia in a double-blind study. Pharmacopsychiatry 1987; 20 (1): 38-46.

4. Janicak PG, Bresnahan DB, Sharma R, Davis JM, Comaty JE, Malinick C. A comparison of thiothixene with chlorpromazine in the treatment of mania. J Clin Psychopharmacol 1988; 8 (1): 33-7.

5. Peterson LG, Bongar B. Navane versus Haldol. Treatment of acute organic mental syndromes in the general hospital. Gen Hosp Psychiatry 1989; 11 (6): 412-7

6. Herz LR, Volicer L, Ross V, Rheume Y. A single-case-study method for treating resistiveness in patients with Alzheimer's disease. Hosp Community Psychiatry 1992; 43 (7): 720-4.

7. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. Arch Gen Psychiatry 1986; 43 (7): 680-6.

8. Huang CC, Gerhardstein RP, Kim DY, Hollister L. Treatment-resistant schizophrenia: controlled study of moderate- and high-dose thiothixene. Int Clin Psychopharmacol 1987; 2 (1): 69-75.

9. Garza-Trevino ES, Hollister LE, Overall JE, Alexander WF. Efficacy of combinations of intramuscular antipsychotics and sedative-hypnotics for control of psychotic agitation. Am J Psychiatry 1989; 146 (12): 1598-601.



TOPIRAMATO

TOPAMAX (Lab. Janssen-Cilag)

- Caixas com 60 comprimidos de 25, 50 e 100 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O topiramato é rapidamente absorvido quando ingerido por via oral, atingindo o pico de concentração plasmática em 2 a 3 horas. Sua biodisponibilidade é de 80%. A taxa e a extensão da absorção oral não são influenciadas pelas refeições, podendo, portanto, ser administrado independentemente da alimentação.

Liga-se fracamente às proteínas plasmáticas (apenas de 13 a 17%); portanto, em princípio, não interage com as drogas que usam esses sítios de ligação. Parece atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica.

É minimamente metabolizado no fígado (correspondendo a apenas 10% do metabolismo total); entretanto, esse metabolismo aumenta em 2 a 3

vezes quando é administrado na presença de drogas indutoras de enzimas hepáticas (como ácido valpróico, carbamazepina e fenitoína) causando, dessa forma, diminuições nos níveis séricos de topiramato. Cerca de 70% da dose é excretada inalterada pela urina, e o mecanismo renal envolvido na excreção parece ser o de reabsorção tubular. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 19 a 23 horas, com farmacocinética linear em doses entre 100 e 1.200 mg permitindo, com isso, 2 doses ao dia (ou até mesmo dose única).¹

As vantagens farmacológicas do uso do topiramato (TPM) incluem a sua baixa ligação protéica e suas poucas interações medicamentosas. Possui, entretanto, alguns efeitos colaterais que restringem o seu uso, como a indução de algum prejuízo cognitivo, parestesias e a formação de cálculos renais. Por outro lado, seu efeito anorético (com conseqüente perda de peso) o tem tornado uma excelente alternativa como droga adjuvante a estabilizadores de humor que sabidamente aumentam o peso (como lítio, ácido valpróico/valproato e olanzapina). Até o presente momento, sua eficácia só foi consistentemente demonstrada em psiquiatria para o tratamento da bulimia nervosa.

A eficácia do topiramato no tratamento dos transtornos do humor bipolar (THB) como droga isolada ou como adjuvante a estabilizadores de humor, tanto na fase aguda quanto na de manutenção, tem sido verificada em estudos abertos. Mas seu papel no tratamento dos THB ainda não está estabelecido de forma consistente. Finalmente, sua eficácia como adjuvante ou mesmo em monoterapia em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) foi demonstrada em estudos abertos. Portanto, aguardam-se estudos duplo-cegos controlados tanto no THB quanto no TEPT para que sejam ou não confirmadas as impressões iniciais de eficácia nesses transtornos.

O topiramato deve ser administrado à noite para minimizar os efeitos colaterais. O tratamento deve ser iniciado com a menor dose possível e aumentado lenta e gradualmente até a dose efetiva. Um esquema preconizado é de iniciar com 25 mg 2 vezes ao dia e ir aumentando 50 mg a cada 3 a 7 dias até uma dose total mínima diária de 100 mg (aumentar posteriormente caso não haja resposta). A dose média recomendada é de 200 a 600 mg ao dia.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O topiramato é um derivado sulfamato-substituído do monossacarídeo D-frutose natural, portanto, estruturalmente diferente dos outros anticonvulsivantes. Apresenta diversos mecanismos de ação que podem conjuntamente ter maior atividade anticonvulsivante do que qualquer um deles isoladamente. Possíveis mecanismos de ação:

- redução da excitabilidade neuronal por inibição dos canais de sódio;
- inibição dos canais de cálcio dos tipos L e N;
- aumento da resposta neuronal ao GABA (por meio de receptores do tipo GABAA);
- antagonismo de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA/Kainato;
- inibição das isoenzimas II e IV da anidrase carbônica.

Propõe-se que os efeitos do topiramato nos canais de sódio e cálcio assim como nos receptores AMPA/Kainato e GABA_A ocorrem como resultado de uma interação em sítios de fosforilação presentes nas membranas dessas proteínas.²



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: anorexia (com perda de peso),⁴ ataxia, cefaléia, déficit cognitivo (lentificação do pensamento, prejuízo da concentração e da memória),³ diarreia, dispepsia, fadiga, insônia, náuseas, parestesias, tonturas, tremor.

Menos comuns: aumento do risco para formação de cálculos renais,⁵ mialgia, paladar alterado, sonolência



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- epilepsia parcial refratária;^{6, 7}
- bulimia nervosa.^{8, 9}

Evidências incompletas:

- como monoterapia ou adjuvante aos estabilizadores de humor no tratamento agudo e de manutenção nos transtornos do humor bipolar;^{4, 10-16}
- como monoterapia ou droga adjuvante no transtorno de estresse pós-traumático.¹⁷



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao medicamento.



INTOXICAÇÃO

Em casos de superdose, recomenda-se lavagem gástrica.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não existem estudos adequados sobre o uso do topiramato durante a gestação. Em estudos com animais expostos a essa droga, têm sido descritas anomalias esqueléticas e crânio-faciais, assim como baixo peso ao nascer.

Não há literatura sobre a exposição de lactentes ao topiramato.

Lactação

Seu uso não é recomendado na lactação, já que não existem informações a respeito da sua eliminação no leite materno.

Crianças

Crianças menores de 10 anos de idade requerem um ajuste de dose bem maior, baseado no peso corporal, para serem atingidos os mesmos níveis séricos do que em adultos jovens.¹⁸

Idosos

Não é necessário fazer nenhum tipo de ajuste da posologia em pacientes idosos, a não ser que o paciente idoso possua alguma redução na sua função renal.



LABORATÓRIO

Não é necessária a realização de dosagens séricas para controle dos níveis desse medicamento. Como seu uso não está associado à ocorrência de alterações hematológicas, não é necessária a monitorização de rotina do hemograma.



PRECAUÇÕES

1. Como esse medicamento pode provocar sonolência, fadiga e tontura, deve-se orientar os pacientes quanto ao perigo de dirigir automóveis e operar máquinas perigosas no período de estabilização da dose.
2. O topiramato é eliminado amplamente pelos rins; portanto, uma redução da função renal acarretará aumento dos níveis sanguíneos desse medicamento. Em pacientes com insuficiência renal moderada, os níveis séricos podem se elevar em até 50% havendo, portanto, necessidade de reajuste da dose.
3. A hemodiálise remove do plasma o topiramato. Em pacientes que realizam esse procedimento, é necessário uma dose adicional do medicamento igual à metade da dose diária total. Metade da dose adicional deve ser dada antes e a outra depois da sessão de hemodiálise.
4. O topiramato, por ser um inibidor da anidrase carbônica, pode aumentar o potencial para formação de cálculos renais, principalmente em populações de maior risco, como adultos jovens do sexo masculino e brancos, com história pessoal ou familiar positiva para litíase renal.
5. As doenças hepáticas não parecem exercer efeito significativo sobre a farmacocinética do topiramato, não sendo necessário, nesses casos, o ajuste da dose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chanappa R, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3: 215-32.
2. Shank R, Gardocki J, Streeter A, Maryanoff B. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics and mechanisms of action. *Epilepsia* 2000; 41 (S1): S3-9.
3. Martin R, Kuzniecky R, HO S et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321-7.
4. McElroy S, Suppes T, Keck P, Frye M et al. Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1025-33.
5. Wasserstein A, Rak I, Reife R. Nephrolithiasis during treatment with topiramate (abstract). *Epilepsia* 1995; 36 (S3): S153.
6. Menachem B, Henriksen O, Dam M et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539-43.

7. Tassinari A, Michelucci R, Chauvel P et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 763-68.

8. Hoopes S, Reimherr F, Hedges D et al. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 1: improvement in binge and purge measures. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (11): 1335-41.

9. Hedges DW, Reimherr FW, Hoopes Spet al. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 2: improvement in psychiatric measures. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (12): 1449-54.

10. Chengappa K, Rathore D, Levine J et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 1999; 1: 42-53.

11. Grunze H, Normann C, Langosh J et al. Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (6): 464-8.

12. Calabrese JR, Keck PE Jr, McElroy SL, Shelton MD. A pilot study of topiramate as monotherapy in the treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (3): 340-2.

13. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea J et al. Adjunctive topiramate in bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4 (4): 172-6.

14. Vieta E, Goikolea JM, Olivares JM et al. 1-year follow-up of patients treated with risperidone and topiramate for a manic episode. *Clin Psychiatry* 2003; 64 (7): 834-9.

15. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disord* 2002; 4 (3): 207-13.

16. Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, et al. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (4): 431-5.

17. Berlant J, van Kammen DP. Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian posttraumatic stress disorder: a preliminary report. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63 (1): 15-20.

18. Ferrari AR, Guerrini R, Gatti G et al. Influence of dosage, age, and co-medication on plasma topiramate concentrations in children and adults with severe epilepsy and preliminary observations on correlations with clinical response. *Ther Drug Monit* 2003; 25 (6): 700-8.



TRANILCIPROMINA

PARNATE (Lab. Glaxo SmithKline)

- Embalagem com 20 drágeas de 10 mg.

STELAPAR (Lab. Glaxo SmithKline)

- Embalagem com 20 drágeas de 1 mg de tri-fluperazina + 10 mg de tranilcipromina;
- embalagem com 20 drágeas de 2 mg de tri-fluperazina + 10 mg de tranilcipromina.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A tranilcipromina, introduzida no final da década de 50, é um antidepressivo do grupo dos inibidores da monoaminoxidase (IMAO não-reversível) não-hidrazínico, rapidamente absorvido por via oral, atingindo picos plasmáticos em aproximadamente 2 horas após a ingestão e rapidamente eliminada, possuindo uma meia-vida de 1 a 3 horas. Há pouca informação na literatura sobre o envolvimento de isoenzimas específicas do citocromo P450 (CYP) no metabolismo da tranilcipromina; porém, esse psicofármaco é um potente inibidor do CYP 2C19.^{1, 2}

Nos picos séricos, ocorre um efeito hipotensor importante que parece ser dependente da concentração plasmática. Para minimizar esse efeito, podem ser utilizadas pequenas doses divididas em várias tomadas diárias (p. ex., 5 mg 6 vezes/dia). Além dessa medida, dispõe-se de outras como: aumento de ingestão hídrica, maior adição de sal na dieta ou uso de corticóides retentores de sódio (especialmente fludrocortisona) para que o paciente não interrompa o tratamento em função da hipotensão ortostática.

Outro fator que pode diminuir a tolerância ao uso são as possíveis alterações nos padrões de alerta e de fadiga dos pacientes. Os IMAOs podem produzir a chamada síndrome de fadiga ao entardecer (entre 15 e 17h). Para minimizar esse efeito, recomenda-se a divisão da dose em 3 tomadas durante o dia e mais uma ao deitar.

Iniciar com 20 mg diários por três dias; aumentar para 30 mg/dia por uma semana. A dose pode ser aumentada 10 mg/semana até 50 a 60 mg. Deve ser administrada pela manhã e após o almoço devido à insônia que pode provocar. A descontinuação do uso da droga deve ser lenta e gradual para evitar síndrome de abstinência, que varia de leve a grave desconforto e incapacitação por piora sintomática do transtorno em tratamento e/ou prejuízo cognitivo.^{1, 2, 4}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A tranilcipromina inibe, de maneira irreversível, tanto a MAO-A (que degrada sobretudo a serotonina e a noradrenalina) como a MAO-B (que degrada a dopamina), mas preferencialmente a MAO-A. Com essa ação, aumenta a disponibilidade

de de monoaminas neurotransmissoras: NE, 5HT e DA. É molecularmente semelhante às anfetaminas.² Apesar de alguns relatos de casos mencionarem que a anfetamina é um metabólito da tranilcipromina, outros estudos realizados em humanos e ratos não revelaram esse metabólito quando prescrita nas doses usuais.^{2, 3} O bloqueio prossegue por várias semanas após a retirada (até que novas enzimas sejam sintetizadas). Pode ocorrer tolerância ao efeito antidepressivo. Outro efeito da tranilcipromina é bloquear a recaptação de catecolaminas e da serotonina. Não se sabe em que medida esse efeito tem ação terapêutica, mas sabe-se do risco potencial de uma síndrome serotoninérgica se essa droga for usada em conjunto com ISRSs ou clomipramina.^{1, 2}

Interfere no sono (suprime a fase REM), encurtando os períodos de sono, o que pode ser terapêutico em indivíduos com hipersônia. No entanto, a privação de sono pode estar associada com viradas maníacas, e se a insônia for importante, deve-se associar um hipnótico.² Imagina-se ainda que a fadiga vespertina típica de quem usa IMAO possa ser um efeito da supressão do sono REM.

Interfere pouco no limiar convulsivante (menos que a maprotilina e a bupropiona), podendo ser uma opção interessante para pacientes com alterações paroxísticas no EEG, mas sem uma crise parcial significativa.

Estudos mostram que, apesar da reconhecida eficácia dos IMAOs para o tratamento de vários transtornos do humor e de ansiedade, seu uso vem declinando nas últimas 3 décadas. Os principais motivos para essa diminuição na prescrição são os efeitos colaterais temidos pelos psiquiatras, como as crises hipertensiva.⁵



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, agitação, anorgasmia, aumento do apetite, bradicardia, cólica abdominal, diminuição da libido, fadiga, fraqueza, ganho de peso, hipotensão postural, insônia/sonolência diurna, mioclonia, sedação, síndrome da fadiga ao entardecer, tonturas, vertigens.

Menos comuns: abstinência agranulocitose, boca seca, câibras, cefaléia, ciclagem rápida, constipação, convulsão, crises hipertensivas, déficit de atenção, diarreia, edema, ejaculação retardada, hiporreflexia, impotência sexual, inquietude, mialgia, neuropatia periférica, parestesias, precipita-

ção do glaucoma, retenção urinária, sonhos bizarros, sono agitado, sonolência, sudorese, taquicardia, tremores, virada maníaca, visão borrada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- transtorno depressivo maior;⁶
- transtorno depressivo maior com características atípicas;⁶
- transtorno distímico;⁷
- transtorno do pânico;^{8, 9}
- fobia social.¹⁰

Evidências incompletas:

- transtorno de déficit de atenção e hiperatividade;¹¹
- transtorno do estresse pós-traumático (sintomas intrusivos);¹²
- bulimia nervosa;¹³
- narcolepsia;¹⁴
- transtorno obsessivo-compulsivo.^{15, 16}



CONTRA-INDICAÇÕES

Absolutas

- Uso concomitante de simpaticomiméticos e inibidores da recaptação de serotonina;
- cardiopatia (HAS ou risco de AVC)

Primeiro trimestre de gravidez

- Doença hepática ou renal grave;
- feocromocitoma;
- tireotoxicose.

Relativas

- Idade superior a 60 anos.



INTOXICAÇÃO

Já foram relatados óbitos com doses de 170 a 650 mg. As manifestações podem ocorrer apenas depois de 12 horas. Os sinais precoces são cefaléia, tonturas e dor pré-cordial. Podem ocorrer sinais de hipermetabolismo. Recentemente foi relatado um caso fatal de ingestão de 4 g de tranilcipromina.

As reações tóxicas por superdose podem ser produzidas em poucas horas. Os sinais e os sintomas são: ataxia cerebelar, confusão, agitação, hiper-

reflexia, hiperpirexia, convulsões, hipo/hipertensão, euforia (ocasional), dores musculares e parestesias.

Manejo

Manter o paciente em observação hospitalar, com tratamento conservador (controlar temperatura, pressão arterial, respiração, equilíbrio hidroeletrolítico) no mínimo por uma semana. Os barbitúricos e as aminas simpaticomiméticas devem ser usados com cuidado.

As parestesias e as dores musculares ocorrem pela interferência do IMAO no metabolismo da vitamina B6. A conduta é administrar vitamina B6 em doses de 100 mg/dia enquanto os sintomas estiverem presentes.

Realizar ainda:

- lavagem gástrica (mesmo horas depois da ingestão);
- acidificação da urina;
- uso de carvão ativado e citrato de Mg;
- se houver hipertermia, usar técnicas para redução da temperatura;
- observar até 2 semanas após (tempo necessário para a MAO ser sintetizada);
- uso de fentolamina ou clorpromazina para hipertensão e beta-bloqueadores para controle de taquicardia.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Estudos em ratos não evidenciaram potencial teratogênico da tranilcipromina; entretanto, dois estudos relataram maior incidência de malformações em fetos expostos a IMAOs.¹⁷ Por esse motivo, deve ser evitada na gestação, embora seja excretada no leite materno em pequenas quantidades (Categoria C do FDA).

Crianças

O uso da tranilcipromina não é bem-estabelecido em crianças; além disso, é muito arriscado face às restrições dietéticas necessárias.

Idosos

Pode ser usada em depressões refratárias, principalmente em depressões leves. No entanto, a dose deve ser reduzida a um terço ou à metade da indicada para adultos jovens e só pode ser usada em idosos que tenham capacidade de seguir as orientações médicas ou que recebam supervisão

contínua devido às restrições dietéticas e às interações medicamentosas.

Há sempre um grande risco de quedas e, eventualmente, de fraturas (colo do fêmur).



LABORATÓRIO

Os IMAOs são capazes de causar uma inibição irreversível do citocromo P450, principalmente o CYP 2C19, potencializando a ação de drogas metabolizadas por esse sistema.¹

A dosagem sérica não é realizada de rotina. Mede-se a inibição da MAO plaquetária, mas não é bem-estabelecida a relação desta com os efeitos clínicos. A tranilcipromina ainda pode reduzir os níveis séricos de glicose. Os IMAOs podem causar falsa elevação mínima nos testes de função tireoidiana e aumento das metanefrinas urinárias.⁹



PRECAUÇÕES

1. Explicar ao paciente que a tranilcipromina torna inativa a MAO hepática. Com a ingestão de alimentos contendo aminas vasoativas (p. ex., tiramina), pode ocorrer aumento de catecolaminas em circulação, podendo determinar crise hiperadrenérgica com hipertensão, hiperpirexia, taquicardia, diaforese, tremores e arritmias cardíacas, a qual pode ser grave. A crise hipertensiva pode iniciar de 30 minutos a 20 horas após a ingestão de alimentos contendo tiramina e durar de 1 a 3 horas.
2. Caso sofra de uma cefaléia súbita, especialmente na região occipital, após ter ingerido algum dos alimentos ou ter utilizado algum dos medicamentos contra-indicados, o paciente deve procurar imediatamente um serviço de emergência para diagnóstico e manejo de eventual crise hipertensiva.
3. O paciente que utiliza a tranilcipromina deve portar consigo algumas cápsulas de nifedipina (Adalat). Caso tenha uma crise hipertensiva, oriente para que morda a cápsula (1 ou 2) e ingira o conteúdo.
4. Recomende ao paciente que porte um cartão de identificação como sendo um usuário de IMAO.
5. Oriente o paciente sobre os alimentos e as drogas cujo consumo ou ingestão devam ser evitados; entregue a ele uma cópia da lista a seguir (Tabelas 1 e 2).

TABELA 1 ALIMENTOS QUE CONTÊM TIRAMINA^{9,18}

Devem ser evitados	Podem ser consumidos com moderação
• Todos os queijos, exceto ricota, requeijão ou queijo tipo minas. • Pizzas contendo queijo. • Fígado, miúdos (vísceras). • Embutidos e enlatados: presunto, salsicha, salsichão, mortadela, salames, patês. • Peixes: bacalhau, salmão, arenque, <i>padock</i>, caviar, conservas e enlatados de peixe ou frutos do mar. • Molho de soja, extratos de carne e de sopas. • Charque e carnes defumadas. • Vegetais: frutas muito maduras (banana, abacate, etc.), vagem, favas, grão-de-bico, ervilha seca. • Vinho Chianti, licores, vinho tinto, cerveja, <i>whisky</i>.	• <i>Vodka</i>, <i>gin</i>, vinho branco. • Chocolate • Colas, chás e cafés. • Nata azeda, iogurte. • Berinjela, espinafre, tomate. • Passas. • Adoçantes artificiais e aspartame.

TABELA 2 DROGAS QUE DEVEM SER EVITADAS DURANTE O TRATAMENTO COM IMAOs^{9,18}

Nunca utilizar	Utilizar com cautela
• Inalantes para asma contendo broncodilatadores. • Anti-hipertensivos (metildopa, reserpina) • Buspirona, nefazodona, trazodona, clomipramina, inibidores da recaptação da serotonina, venlafaxina e sibutramina. • Levodopa • Opióides (especialmente meperidina, tramadol; morfina ou codeína podem ser menos perigosos). • Descongestionantes nasais. • Medicação para gripe ou alergia contendo simpatomiméticos • Simpatomiméticos (anfetaminas, cocaína, metilfenidato, dopamina, epinefrina, norepinefrina, isoproterenol, efedrina, pseudoefedrina, fenilpropanolamina) • Anestésicos locais com vasoconstritores. • L-triptofano	• Anticolinérgicos • Anti-histamínicos • Dissulfiram • Bromocriptina • Hidralazina • Barbitúricos • Tricíclicos e tetracíclicos (evitar clomipramina)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kennedy SH, McKenna KF, Baker GB. Monoamine oxidase inhibitors. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Vol 2. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 2397.
- Himmelhoch JM. Monoamine oxidase inhibitors. In: Kaplan HI, Sadock BJ: Comprehensive Textbook of Psychiatry 6th ed. Vol 2. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1995: chapter 32. 18.
- Jefferson JW: Is tranlycypromine really metabolized to amphetamine. J Clin Psychiatry 1992; 53: 450.
- Halle MT, Dilsaver SC: Tranlycypromine withdrawal phenomena. J Psychiatry Neurosci. 1993; 18 (1): 49-50.
- Balon R, Mufti R, Arfken CL: A survey of prescribing practices for monoamine oxidase inhibitors. Psychiatric Services 1999; 50: 945-947.
- Quitkin FM: Depression with atypical features: diagnostic validity, prevalence, and treatment. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2002; 4: 94-99.
- de Lima MS, Hotoph M, Wessely S: The efficacy of drug treatments for dysthymia: a systematic review and meta-analysis. Psychol Med. 1999; 29 (6): 1273-89.
- Bougerol T, Fariße J: Pharmacotherapy of panic disorder. Encephale 1996; 22 (5): 46-53.
- Sadock BJ, Sadock VA: Monoamine oxidase inhibitors. Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003: 1076-1080.
- Davidson JRT: Pharmacotherapy of social phobia. Acta Psychiatr Scand 2003; 108 (417): 65-71.
- Spencer TJ: ADHD treatment across the life cycle. J Clin Psychiatry 2004; 65 (3): 22-26.

12. Pearlstein T: Antidepressant treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (7): 40-43.

13. Bacaltchuk J, Hay P: Antidepressants versus placebo for people with bulimia nervosa. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001; (4): CD0033391.

14. Gernaat HB, Haffmans PM, Knegtering H, Brikenhager TK: Tranylcypromine in narcolepsy. *Pharmacopsychiatry* 1995; 28 (3): 98-100.

15. Osterheider M: Trends in drug therapy of obsessive-compulsive disorders. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1995; 63 (1): 23-27.

16. Liebowitz MR, Hollander E, Schneier F, Campeas R, Welkowitz L, Hatterer J, Fallon B: Reversible and irreversible monoamine oxidase inhibitors in other psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 360: 29-34.

17. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP et. al.: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.

18. Cordoli AV, et. al.: Psicofármacos: consulta rápida. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000: 553.



TRAZODONA

DONAREN (Lab. Apсен)

- Caixas com 60 comprimidos de 50 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 100 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A trazodona é uma triazolopiridina, considerada um antidepressivo atípico. É rapidamente absorvida após administração por via oral, atingindo um pico de concentração sérica em 1 a 2 horas. Sua meia-vida varia de 5 a 9 horas, tanto para a droga como para seu metabólito. Liga-se às proteínas plasmáticas (89 a 95%) sendo altamente lipofílica. É metabolizada no fígado, sendo 75% de seus metabólitos excretados pela urina.

As doses médias variam de 200 a 600 mg diários. Inicia-se com 50 mg/dia, aumentando 50 mg/dia, a cada 3 a 5 dias, se a sedação e a hipotensão ortostática não se tornarem um problema até chegar à dose de 300 mg/dia. Em geral, não é necessário ultrapassar 400 mg, mas alguns pacientes mais graves podem necessitar de até 600 mg/dia. Como produz sonolência, é conveniente administrar o medicamento à noite e logo após as refeições. Devido à sua meia-vida curta (5 a 9 horas), recomenda-se que seja administrada em 2 tomadas diárias. Entretanto, quando os efeitos colaterais forem intensos, pode ser administrada em dose única à noite. Deve ser administrada du-

rante ou logo após as refeições para prevenir irritação gástrica e tonturas.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

É um antidepressivo que, juntamente com a nefazodona, constitui um grupo de antidepressivos (SARI) que se caracteriza por possuir dupla ação: 1) inibição da recaptação de serotonina (fraca), 2) bloqueio de receptores pós-sinápticos 5HT₂ (intensa). A trazodona bloqueia ainda os receptores histamínicos, produzindo sedação. Produz bloqueio α -1-adrenérgico, responsável pelo priapismo, efeito colateral que, embora raro, é o mais grave. Essa ação é responsável ainda por bradicardia eventual, boca seca e hipotensão postural, aliviando-se se a droga for ingerida durante ou imediatamente após as refeições. Tem poucos efeitos anticolinérgicos. É bastante sedativa e não provoca aumento de peso. Como produz pouca estimulação serotoninérgica, não produz disfunções sexuais. Deve ser evitada em pacientes com doença cardíaca prévia, pois em casos isolados parece ter provocado arritmias.

O principal metabólito da trazodona é a m-clorofenilpiperazina (mCPP), agonista 5HT_{1A}, B, C, D cujo efeito em humanos não está bem-esclarecido. O mCPP tem sido associado com enxaqueca, ansiedade e perda de peso.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, coriza, ejaculação retardada, fadiga, ganho de peso, gosto desagradável, hipotensão postural, náuseas, sedação, sonolência, taquicardia, tonturas, vertigem.

Menos comuns: acatisia, abstinência, agranulocitose, alteração da temperatura corporal, anemia, ansiedade, anorgasmia, arritmias, aumento das ereções penianas noturnas, aumento do apetite, aumento da libido, bradicardia sinusal, calafrios, calorões, ciclagem rápida, confusão, constipação, contraturas musculares, convulsões, coriza, déficit cognitivo e de atenção, *delirium*, diarreia, diminuição da libido, diminuição do limiar convulsivante, diminuição dos reflexos, dores musculares, edema, ejaculação retrógrada, erupções cutâneas, entorpecimento, exacerbação de psoríase, excitação anormal, flatulência, fotossensibilidade, fraqueza, ganho de peso, hematúria, hepatotoxicidade, impotência, incontinência uri-

nária, leucocitopenia, neutropenia, orgasmo espontâneo, priapismo, sedação, taquicardia, vasculite alérgica, virada maníaca, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior;¹²
- depressão maior em idosos.¹

Evidências incompletas:

- insônia decorrente do uso de ISRSs;²
- transtorno de ansiedade generalizada;³
- transtorno do pânico com agorafobia;⁴
- bulimia nervosa;⁵
- agressividade e agitação em pacientes geriátricos com transtornos cognitivos;⁶
- tratamento da acatisia induzida por neurolépticos;⁷
- transtorno de conduta em crianças;⁸
- dor na neuropatia diabética.⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à droga;
- arritmias graves;
- infarto do miocárdio recente (menos de 6 meses).



INTOXICAÇÃO

Ocorreram óbitos por superdoses em pacientes que consumiram paralelamente outras drogas. Com trazodona isolada, as reações mais graves têm sido: priapismo, parada respiratória, convulsões e alterações eletrocardiográficas. Não existe tratamento específico; deve-se administrar tratamento sintomático de manutenção, submeter o paciente a lavagem ou esvaziamento gástrico; a diurese forçada pode ajudar a eliminar a droga.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A segurança da trazodona durante a gravidez ainda não foi devidamente estabelecida; porém, um estudo recente que avaliou 147 mulheres que uti-

lizaram trazodona ou nefazodona, não demonstrou que o uso desses medicamentos, durante o primeiro trimestre ou durante toda a gestação, estivesse associado a um maior número de casos de malformações fetais, peso ao nascimento, nascimento pré-termo, abortos espontâneos ou terapêuticos em comparação a um grupo que usava outra classe de antidepressivos ou que usava drogas sabidamente não-teratogênicas.¹⁰ Em animais, foi teratogênica e tóxica em doses 15 a 20 vezes às utilizadas em humanos.

Lactação

A trazodona é excretada no leite, devendo ser evitada em mães que amamentam.

Crianças

Deve ser usado com cautela nessa faixa etária.

Idosos

Uma vez que apresenta poucos efeitos anticolinérgicos, produz menos alterações cognitivas. Pode exacerbar arritmias preexistentes. É útil em depressão com ansiedade. Usar as doses mínimas necessárias devido ao risco de tonturas em consequência da hipotensão postural, que pode ser exacerbada com o uso simultâneo de anti-hipertensivos. A meia-vida também é aumentada em idosos ($\pm$ 12 horas).



LABORATÓRIO

Não há dosagem sérica disponível, sendo que seus níveis séricos terapêuticos ainda não foram estabelecidos. Pode ocorrer uma leucocitopenia. Raramente provoca elevação das transaminases e da fosfatase alcalina.



PRECAUÇÕES

1. Evitar atividades que exijam reflexos rápidos (operar máquinas, dirigir carros), uma vez que a trazodona produz sedação.
2. Deve ser evitada a associação com álcool ou com outros sedativos (aumento da sedação).
3. Recomendar ao paciente para ingerir a trazodona durante ou imediatamente após as refeições e para ter cuidado ao levantar-se bruscamente sobretudo pela manhã (hipotensão postural).
4. Deve ser evitada em pacientes com problemas cardíacos, particularmente os que têm bloqueio, arritmias ou infarto recente do mio-

- cárdio, em grávidas ou em pacientes com comprometimento renal ou hepático.
- Há mais de 80 casos relatados de priapismo secundário ao uso de trazodona na literatura. Orientar o paciente, caso tenha uma ereção prolongada ou com duração inadequada, que suspenda imediatamente o uso do medicamento e procure um serviço de emergência. A injeção intracavernosa de agonistas adrenérgicos α 1-adrenérgicos (adrenalina ou metaraminol) pode reverter o quadro. Não é a melhor droga disponível para pacientes do sexo masculino.
 - Não há consenso se a trazodona deve ser retirada antes do uso de ECT. Entretanto, prefere-se a retirada prévia da droga, o que pode reduzir os eventuais riscos, permitindo observar melhor o efeito dos 2 tratamentos terapêuticos.
 - Como a trazodona diminui o limiar convulsivante, deve ser utilizada com cuidado em pacientes epiléticos, iniciando-se com doses baixas e elevando paulatinamente.
 - Pode causar virada maníaca, aparentemente em grau menor que os tricíclicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schatzberg AF. Trazodone: a 5-year review of antidepressant efficacy. *Psychopathology* 1987; 20 (1): 48-56.
- Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 (11): 884-95.
- Rickels K, Downing R, Schweizer E, Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12 (5): 346-51.
- Mavissakalian M, Perel J, Bowler K, Dealy R. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (12): 785-7.
- Ansseau M, Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (5): 189-91.
- Pope HG, Keck PE, McElroy SL, Hudson JI. A placebo-controlled study of trazodone in bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 1987; 144 (6): 785-7.
- Sultz DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 1994; 151 (7): 1069-72.
- Decina P, Mukherjee S, Bocola V, Sarafeni F, Hadjichristos C, Scapicchio P. Adjunctive trazodone in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45 (12): 1220-3.
- Stryer R, Strous RD, Bar F, Poyurosky M, Weizman A, Kotler M. Treatment of neuroleptical-induced akathisia with the 5-HT_{2A} antagonist trazodone. *Int Clin Psychopharmacol* 1997; 12 (4): 199-205.
- Zubieta JK, Alessi NE. Acute and chronic administration of trazodone in the treatment of disruptive behavior disorders in children. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9 (4): 254-9.
- Wilson RC. The use Of low-dose trazodone in the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Am Podiatr Med Assoc* 1999; 89 (9): 468-71.
- Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne, et. al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2003; 48 (2): 106-10.



TRIAZOLAM

HALCION (Lab. Pharmacia)

- Caixas com 20 comprimidos de 0,125 e 0,25 mg;
- caixas com 10 comprimidos de 0,25 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O triazolam é um derivado benzodiazepínico utilizado principalmente como indutor do sono. Apresenta boa absorção oral e uma taxa de 89% de ligação às proteínas plasmáticas. Sua metabolização é hepática pelos citocromos do grupo CYP3A, e a excreção é renal e biliar, alcançando o pico de concentração plasmática em 2 horas após a ingestão oral. Drogas que utilizem a mesma via de degradação ou que sejam substratos dessas enzimas como cetoconazol, rifampicina, ritonavir, ranitidina ou suco de pomelo (grapefruit) podem alterar os níveis séricos do triazolam. É considerado um BZD de meia-vida curta: em torno de 2 a 3 horas.¹⁻³

Diversos estudos verificaram a eficácia do triazolam como indutor do sono, com eficácia semelhante ao midazolam, ao zolpidem e à zopiclona.⁴⁻⁶ É utilizado ainda como hipnótico e sedativo na pré-cirurgia.^{7,8} As doses usuais variam de 0,12 a 0,25 mg antes de deitar. Eventualmente, em casos refratários, pode-se usar 0,5 mg. Em pacientes debilitados e em idosos, deve-se iniciar com uma dose menor.

O triazolam é bem-tolerado. Um estudo com 2462 pacientes tratados com triazolam não observaram a ocorrência de sintomas do sistema nervoso central como excitação ou comportamento violento, referidos em estudos iniciais.⁶ Entretanto, é comum ocorrer uma insônia de rebote na noite seguinte à retirada.^{9,10}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O ácido γ -amino-butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. O triazolam potencializa o efeito inibitório desse neurotransmissor, modulando a atividade dos receptores GABAA por meio da sua ligação com seu sítio específico (receptores benzodiazepínicos). Essa ligação altera a conformação desses receptores, aumentando a afinidade do GABA com seus próprios receptores e a frequência da abertura dos canais de cloro, cuja entrada no neurônio é regulada por esse neurotransmissor, provocando hiperpolarização da célula. O resultado dessa hiperpolarização é um aumento da ação gabaérgica inibitória do SNC.^{1,3,11}

Supunha-se que o sítio de ligação do receptor BZD fosse uma molécula inteiramente diferente da molécula do receptor GABAA, mas atualmente considera-se que seja a mesma molécula, apenas em um local diferente.^{1,3,11}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: abstinência, ataxia, déficit de atenção, disforia, fadiga, perdas de memória (explícita), sedação, sonolência.

Menos comuns: agitação, agressividade, alteração da função hepática, amnésia anterógrada, anorgasmia, ansiedade de rebote, boca seca, bloqueio da ovulação, bradicardia, cólica abdominal, constipação, convulsões, déficit cognitivo, déficit de memória, dependência, depressão, desinibição, despersonalização, desrealização, diminuição do apetite, diminuição da libido, diplopia, disartria, disforia, distonia, dor nas articulações, excitação, ganho de peso, gosto metálico, hipersensibilidade a estímulos, hiperacusia, hipotonia, icterícia, irritabilidade, impotência, inquietude, insônia, insônia de rebote, náuseas, parestesias, perda do apetite, pesadelos, prurido, relaxamento muscular, retenção urinária, sudorese, tonturas, vertigens, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia;⁴⁻⁶
- pré-anestesia.⁷⁻⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

- Insuficiência renal, respiratória e hepática grave;¹
- *miastenia gravis*;^{1,3}
- hipersensibilidade prévia ao triazolam;¹
- primeiro trimestre da gestação.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara em relação à frequência do uso, pois os benzodiazepínicos têm uma margem de segurança relativamente ampla. Os óbitos por ingestão de BDZs isoladamente são raros, sendo que, na maioria dos casos letais, houve uso associado de outras drogas, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, relaxamento muscular, ataxia, nistagmo, diminuição dos reflexos e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Pode-se empregar esvaziamento gástrico se a ingestão for recente.

O flumazenil (Lanexat) pode ser útil no tratamento e no diagnóstico diferencial das intoxicações. Use a dose de 0,3 mg, EV, em 15 segundos, com doses subseqüentes de 0,3 mg a cada 60 segundos até o máximo de 2 mg. Em pacientes tratados cronicamente com BZDs, o uso do flumazenil deve ser lento, pois podem surgir sintomas de abstinência. Caso não ocorra melhora significativa do estado de consciência e da função respiratória após doses repetidas de flumazenil, deve-se pensar em etiologia não-benzodiazepínica. Nesses casos, pode ser útil a solicitação de um *screening* de urina para detecção de outras drogas.¹²



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Estudos iniciais sugeriam uma relação entre a ocorrência de fenda palatina e/ou lábio leporino em recém-nascidos e o uso de benzodiazepínicos na gravidez. Mas as grandes diferenças metodológicas e de amostra desses estudos (incluindo a

doença de base) tornam tais referências questionáveis.¹³ O risco absoluto de tais malformações em decorrência do uso de benzodiazepínicos no primeiro trimestre de gestação é inferior a 1% de acordo com recente estudo de metanálise.¹⁴ Deve ser levada em conta a relação entre o risco e o benefício do uso de benzodiazepínicos nessas condições.

A concentração de benzodiazepínicos no cordão umbilical pode ser maior do que no plasma materno, e tanto o feto quanto o recém-nascido são muito menos capazes de metabolizá-los do que um adulto. Usados por ocasião do parto, deprimem o SNC do recém-nascido, especialmente se prematuro, pois, devido à sua lipossolubilidade, cruzam rapidamente a barreira placentária.

Lactação

Os BZDs são excretados no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Se houver necessidade do uso prolongado do triazolam em altas doses, sugerir a descontinuação do aleitamento natural.

Crianças

O triazolam foi administrado a crianças em doses de 0,005, 0,015, e 0,030 mg/kg 30 minutos antes de tratamento dentário. A dose de 0,030 mg/kg comprometeu a acuidade visual e a percepção estereotóxica de profundidade, produzindo ataxia, amnesia, e diplopia dose-dependentes.¹⁵

Idosos

Em um ensaio clínico controlado, verificou-se que o triazolam causou bem mais sedação e comprometimento psicomotor em indivíduos idosos do que em adultos que haviam recebido a mesma dose. Esses efeitos resultaram de um *clearance* aumentado e de maiores concentrações séricas do triazolam nos idosos e não de um aumento intrínseco da sensibilidade. Como reações adversas, ocorreram pesadelos, sonolência diurna e agitação tanto diurna como noturna. Não houve evidências de insônia de rebote nem reações de abstinência por ocasião da retirada.^{16,17} Com base nesses resultados recomenda-se que a dose em idosos deva ser reduzida em 50% em média.



LABORATÓRIO

Os BZDs interferem na captação do lodo 123 e do lodo 131.



PRECAUÇÕES

1. Se o paciente já apresentou reações paradoxais aos benzodiazepínicos previamente, essa droga deve ser utilizada com cautela e em doses menores caso não seja contra-indicada.
2. Deve-se evitar o uso se o paciente apresentar história de dependência a drogas.
3. Não usar essa droga se o paciente tiver doença de Alzheimer, esclerose múltipla ou outra doença cerebral.
4. Se usada regularmente por 3 semanas ou mais, não deve ser interrompida abruptamente. A dose deve ser gradualmente reduzida;¹⁰
5. Devem ser evitadas funções que exijam atenção e reflexos intactos durante o uso desse medicamento, como dirigir veículos e operar máquinas.
6. Deve-se evitar o uso de álcool durante o tratamento com o triazolam, pois ele agrava os sintomas de depressão do SNC, diminuindo a atenção e o tempo de reação a estímulos.
7. O uso do triazolam deve ser de curta duração para evitar o risco de abuso e dependência química.
8. Evitar o uso em pacientes com disfunção hepática grave.
9. Evitar o uso concomitante com itroconazol, ketoconazol e nefazodona porque inibem o citocromo P4503A, aumentando assim a concentração plasmática do triazolam.¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ballenger JC. Benzodiazepine. Receptor Agonists and Antagonists. In: Kaplan & Sadock's. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. v. 1.
2. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Engelhardt N, Shader RI. Pharmacokinetic determinants of dynamic differences among three benzodiazepine hypnotics. Flurazepam, temazepam, and triazolam. Arch Gen Psychiatry. 1989; 46 (4): 326-32.
3. Charney DS, Mihic SJ and Harris A. Hypnotics and Sedatives. In Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2001.
4. Fleming JA, McClure DJ, Mayes C, Phillips R, Bourgouin JA. A comparison of the efficacy, safety and withdrawal effects of zopiclone and triazolam in the treatment of insomnia. Int Clin Psychopharmacol 1990; 5 Suppl 2: 29-37.
5. Rosenberg J, Ahlstrom F. Randomized, double blind trial of zolpidem 10 mg versus triazolam 0.25 mg for treatment of insomnia in general practice. Scand J Prim Health Care 1994; 12 (2): 88-92.

6. Jonas JM, Coleman BS, Sheridan AQ, Kalinske RW. Comparative clinical profiles of triazolam versus other shorter-acting hypnotics. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 Suppl: 19-33.

7. Morgan PJ, Frey JM, Yingling JE. Evaluation of zolpidem, triazolam, and placebo as hypnotic drugs the night before surgery. *J. Clin Anesth* 1997; 8: 561-574.

8. Jacobsen PB, Massie MJ, Kinne DW, Holland JC. Hypnotic efficacy and safety of triazolam administered during post-operative period. *Gen Hosp Psychiatry* 1994;16(6):419-25.

9. Soldatos CR, Dikeos DG, Whitehead A. Tolerance and rebound insomnia with rapidly eliminated hypnotics: a meta-analysis of sleep laboratory studies. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14 (5): 287-303.

10. Voderholzer U, Riemann D, Hornyak M, Backhaus J, Feige B, Berger M, Hohagen F. A double-blind, randomized and placebo-controlled study on the polysomnographic withdrawal effects of zopiclone, zolpidem and triazolam in healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 251 (3): 117-23.

11. Stahl MS. Anxiolytics and sedative-hypnotics. In: *Essential psychopharmacology*. 1. ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1997.

12. Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new antagonist benzodiazepine. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 181-188.

13. McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol* 1994; 8 (6): 461-475.

14. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP e cols. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 592-606.

15. Coldwell SE, Awamura K, Milgrom P, Depner KS, Kaufman E, Preston KL, Karl HW. Side effects of triazolam in children. *Pediatr Dent* 1999; 21 (1): 18-25.

16. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, Engelhardt N, Gouthro TA, Shader RI. Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med* 1991; 324 (24): 1691-8.

17. Roger M, Attali P, Coquelin JP. Multicenter, double-blind, controlled comparison of zolpidem and triazolam in elderly patients with insomnia. *Clin Ther* 1993; 15 (1): 127-36.



TRIXIFENIDIL

ARTANE (Lab. Wyeth)

- Caixas com 20 e 30 comprimidos de 2 mg;
- caixas com 20 e 30 comprimidos de 5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O triexifenidil possui uma meia-vida de 6 a 12 horas, sendo que seu início de ação ocorre 1 hora após a ingestão oral. As doses usuais variam de 5

a 15 mg por dia, devendo-se preferir doses de 5 mg. A retirada deve ser gradual para evitar sintomas de abstinência. Em geral, reduz-se a dose após algumas semanas de uso, não sendo aconselhável usar essa droga por mais de 3 meses.¹

Há controvérsias sobre o uso profilático de anti-parkinsonianos desde o início do uso de antipsicóticos, uma vez que há registros de que 30 a 50% dos pacientes usando antipsicóticos no longo prazo não necessitam de anticolinérgicos e de que essas drogas não são isentas de efeitos colaterais. Por isso, em 1990, a OMS publicou um parecer de que elas são prescritas em demasia, posicionando-se contra o uso profilático das mesmas.^{2,3}

Contudo, as reações distônicas são extremamente desagradáveis aos pacientes, sendo uma das causas de não-adesão ao tratamento. Por esses motivos, propõe-se o uso profilático de anticolinérgicos em indivíduos com maior risco de desenvolver sintomas extrapiramidais pelos antipsicóticos (jovens do sexo masculino em uso de antipsicótico de alta potência), devendo ser usado por um curto espaço de tempo, não ultrapassando 3 meses.^{2,3}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Bloqueia parcialmente os receptores colinérgicos centrais do sistema nigro-estriatal, auxiliando, portanto, na correção do estado de desequilíbrio entre atividade dopaminérgica e colinérgica nos gânglios basais, provocado pelo uso de antipsicóticos (nos casos de parkinsonismo induzido por drogas). Como não possui seletividade para receptores do tipo M1, causa mais efeitos colaterais periféricos do que o biperideno.¹

Possui também efeito antiespasmódico em musculatura lisa e provoca diminuição da salivação. Em baixas doses, deprime o SNC; mas, em altas, pode causar excitação.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento da sensibilidade à luz, boca seca, constipação, confusão mental, dificuldades urinárias (em idosos), diminuição da sudorese, sonolência, náusea, visão borrada.^{4,5,6}

Menos comuns: agitação, alucinações, aumento de cáries e outras doenças bucais, câibras, déficit

cognitivo, dor epigástrica, excitação, falsa sensação de bem-estar, hipotensão ortostática, reações alérgicas, vômitos.^{4,5,6}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- reações distônicas agudas;
- parkinsonismo induzido por antipsicóticos.

Evidências incompletas:

- acatisia provocada por antipsicóticos.



CONTRA-INDICAÇÕES

Nas seguintes situações clínicas, o uso de anticolinérgicos deve ser muito cauteloso e, inclusive, deve ser reconsiderada a efetiva necessidade em pacientes com:

- arritmias cardíacas;
- discinesia tardia;
- predisposição a glaucoma de ângulo fechado;
- história de obstrução intestinal;
- *miastenia gravis*;
- retenção urinária.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação provocada ou acidental poderá levar a um quadro clínico parecido com uma superdose atropínica acompanhada de miadriase, taquicardia sinusal, retenção urinária, boca seca, febre e *delirium* podendo evoluir para coma, colapso cardiorrespiratório e óbito.

Manejo

Eis medidas que podem ser tomadas: lavagem gástrica para diminuir a absorção (se o paciente não estiver comatoso). Benzodiazepínicos em pequenas doses ou um barbitúrico de ação rápida podem ser usados em casos de excitação do SNC. Não devem ser usados fenotiazínicos por sua ação antimuscarínica. Poderá ser usada respiração artificial ou agentes vasopressores quando necessários. Observação da temperatura corporal, reposição hídrica e manutenção do equilíbrio ácido-básico caso seja necessário. Devem ser feitas sondagens urinárias de alívio. Pode-se usar fisostigmina (1 a 2 mg, EV, lentamente) para reverter pro-

blemas cardiovasculares e efeitos sobre o SNC e pilocarpina 0,5% para reverter a midríase.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Parece não haver problemas. Sugere-se evitar o uso no primeiro trimestre.

Lactação

Não se recomenda o uso durante a amamentação.

Crianças

Possuem sensibilidade aumentada a medicamentos com propriedades anticolinérgicas; por isso, recomenda-se evitar o uso dessa droga em crianças.

Idosos

Evita-se o uso uma vez que o triexifenidil tem efeitos anticolinérgicos mais potentes. Prefere-se o uso de biperideno nesses casos.



PRECAUÇÕES

1. Pela possibilidade de efeitos colaterais – intoxicação atropínica –, deve-se, sempre que possível, utilizar antipsicóticos sem adicionar anticolinérgicos.
2. Não usar o triexifenidil de forma preventiva para os efeitos parkinsonianos decorrentes do uso de antipsicóticos (excetuando-se os casos já citados com maior risco para desenvolver sintomas extrapiramidais: crianças e jovens usando antipsicóticos de alta potência).
3. Particularmente em idosos e debilitados, há maior risco de intoxicação atropínica e de efeitos colaterais mais perigosos (hipotensão, retenção urinária, precipitação de glaucoma).
4. A retirada da droga deve ser sempre feita de modo gradual.
5. Evitar ingerir álcool durante o uso do triexifenidil (maior sedação).
6. Cuidar ao operar máquinas perigosas e ao dirigir veículos (sedação).
7. Usar balas e chicletes dietéticos (para estimular a salivação e evitar a ocorrência de cáries dentárias, doença periodontal e candidíase oral).
8. Recomenda-se a verificação periódica da pressão intra-ocular (possibilidade de glaucoma), especialmente em idosos.

9. Evitar o uso de anti-diarréicos até 2 horas após a ingestão desse medicamento.
10. Existe sempre o risco de abuso com essas drogas, pois causam euforia e alucinações quando ingeridas em altas doses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S. The Pharmacological basis of therapeutics. New York: Mc Graw Hill 1996; 18: 399-430.
2. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. BClinical handbook of psychotropic drugs, 6ª ed. revisada, Hogrefe & Huber Publishers, Toronto, Canadá, 1996.
3. Buckley PF, Meltzer HY. Treatment of schizophrenia In: SCHATZBERG AF, NEMEROFF CB. – The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. American Psychiatric Press, Washington, 1995.
4. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. Textbook of psychiatry. 2ª ed., American Psychiatric Press, Washington DC, 1994.
5. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry, 6ª ed. Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA, 1995.
6. Shader RI. Manual of psychiatric therapeutics. 2ª ed., Little, Brown and Company, Boston, 1994.



TRIFLUOPERAZINA

STELAZINE (Lab. GlaxoSmithKline)

- Caixas com 20 comprimidos de 2 e 5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

É um antipsicótico potente do grupo das fenotiazinas piperazínicas. Como os demais fármacos do grupo, é bem-absorvida por via oral, com alta taxa de ligação protéica (90%). É metabolizada em nível hepático e excretada pelo rim. A dose deve ser ajustada de acordo com a paciente. A dose média inicial na crise é de 2 a 6 mg/dia. As doses usuais são de 5 a 20 mg e, no máximo, de 30 mg/dia. A dose de manutenção deve ser a menor possível.¹

A flufenazina tem sido utilizada no tratamento dos sintomas psicóticos de diversos transtornos como esquizofrenia, psicoses breves, mania aguda, transtorno esquizoafetivo, transtorno delirante, depressão grave, agitação em pacientes com retardo mental e até mesmo psicoses na infância, entre outros.

Em crianças na faixa de 6 a 12 anos, pode-se usar de 1 a 15 mg/ dia e, depois dessa idade, até 30 mg/dia, como em adultos.²



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

É um antagonista da dopamina, principalmente de receptores do tipo D2 no sistema límbico. Bloqueia também os receptores dopaminérgicos no sistema nigro-estriatal, causando sintomas extrapiramidais, e no sistema túbero-infundibular do hipotálamo, provocando elevação dos níveis de prolactina^{3,4}.

É também um antagonista dos receptores muscarínicos (colinérgicos); bloqueia os receptores α -1-adrenérgicos e os receptores histamínicos do tipo H1. Provoca, ainda, algum bloqueio dos canais de cálcio, o que pode explicar os efeitos cardíacos, hipotensores e a impotência sexual que, eventualmente, ocorrem.^{3,4}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: aumento do apetite, boca seca, constipação, disartria, hipotensão postural, salivação, sedação, taquicardia, tonturas.^{5,6}

Menos comuns: abstinência, acatisia, agitação, agranulocitose, alteração na condução cardíaca, alteração no ECG, alteração da função hepática, amenorréia, anemia aplástica, anorgasmia, ataxia, convulsão, coriza, crises oculógiras, *delirium*, depressão, dermatite esfoliativa, descoloração da pele, depósitos granulares na córnea, desregulação da temperatura, diminuição da libido, discinesia tardia, distonia, ejaculação retardada, eosinofilia, excitação, febre, fotossensibilidade cutânea, galactorréia, ganho de peso, ginecomastia, glaucoma (precipitação do), hiperglicemia, hiperprolactinemia, hiporreflexia, icterícia, ileo paralítico, impotência, inquietude, insônia, insuficiência cardíaca, leucocitose, leucopenia, parkinsonismo, petéquias, priapismo, *rash* cutâneo, redução do limiar convulsivante, retinopatia pigmentar, rigidez muscular, síndrome extrapiramidal, síndrome neuroléptica maligna, sono agitado, torcicolo, tremores finos, trombocitopenia, urticária, visão borrada.^{5,6}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- na esquizofrenia (episódios agudos e tratamento de manutenção);⁷
- na mania aguda psicótica grave, como adjuvante aos estabilizadores do humor;
- depressão psicótica, com antidepressivos;
- transtorno esquizoafetivo;
- transtorno delirante;
- psicoses breves;
- agitação em pacientes com retardo mental;
- *delirium*;
- episódios psicóticos em geral.^{5,6}
- transtorno da personalidade *borderline* (impulsividade e agitação).⁸

Evidências incompletas:

- em quadros demenciais com agitação;
- psicose induzida por drogas;
- psicoses na infância.^{5,6}



CONTRA-INDICAÇÕES

São relativas, devendo ser avaliado o risco/benefício.

- Alergia ao fármaco;
- DBPOC grave (diminuição das secreções pulmonares);
- síndrome de Sjögren (diminuição das secreções);
- epilepsia;
- câncer de mama (aumento dos níveis de prolactina);
- bexiga neurogênica (retenção urinária);
- uso de lentes de contato (provoca diminuição do lacrimejamento);
- gravidez e amamentação;
- doença de Parkinson (exacerba os sintomas);
- asma.



INTOXICAÇÃO

Ocorrem sintomas de depressão do SNC, como perda do equilíbrio, sintomas extrapiramidais, sonolência, disartria, hipotensão, íleo paralítico, acatisia, confusão, desorientação, convulsões, febre e coma.

Manejo

O tratamento é basicamente de suporte e sintomático.

Medidas a serem adotadas:

- lavagem gástrica (no período inicial);
- não provocar vômitos (risco de aspiração);
- manter vias aéreas permeáveis;
- em caso de sintomas extrapiramidais graves, usar antiparkinsonianos (com precaução).



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não existem estudos controlados sobre o uso em gestantes. Deve-se avaliar os riscos do medicamento para o feto *versus* o perigo de uma mãe ativamente psicótica. Prefere-se o uso do haloperidol nesses casos.⁹

Lactação

Como não se conhecem os riscos para o bebê, a mãe deve ser desencorajada a amamentar.

Crianças

Deve-se sempre começar com pequenas doses, aumentando-as lentamente. Quando os sintomas sofrerem remissão, a dose deve ser baixada. É importante lembrar que algumas crianças exibem efeito paradoxal aos medicamentos. Deve-se também estar atento aos efeitos colaterais, pois as crianças podem ser incapazes de verbalizá-los.

Maiores informações sobre a utilização de antipsicóticos em crianças, ver “Clorpromazina” e “Haloperidol”.

Idosos

Possuem o metabolismo hepático mais lento. São mais sensíveis ao bloqueio da dopamina e aos efeitos anticolinérgicos. Deve-se começar com uma dose mínima e esperar mais tempo que o habitual para aumentá-la.



LABORATÓRIO

- Interfere nos exames imunológicos para gravidez (falso-positivo ou negativo);
- interfere nos exames de dosagem da bilirrubina urinária (falso-positivo) e na secreção ACTH (diminui).



PRECAUÇÕES

1. No eletrocardiograma, pode aumentar o intervalo QT, deprimir o segmento ST, podendo ainda ocorrer alterações na condução AV.
2. Deve-se realizar exames da crase sangüínea devido ao risco de agranulocitose e leucopenia.
3. Em pacientes epiléticos, há maior risco de piorarem as crises convulsivas.
4. Pacientes com câncer de mama devem evitar o uso de fenotiazínicos, já que um terço desses tumores são prolactino-dependentes; além disso, com o uso dessas drogas, pode ocorrer um aumento nos níveis de prolactina, agravando o câncer.
5. Alertar para o risco de hipotensão postural, principalmente em idosos.
6. Evitar o uso concomitante de depressores do SNC, como o álcool.
7. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos efeitos sedativos e à diminuição de reflexos. Administrar o medicamento preferencialmente à noite.
8. Realizar ECG quando se usam doses elevadas, ou quando o paciente apresentar alterações cardíacas.
9. Caso se realize ECT, é aconselhável retirar previamente o fármaco. Entretanto, em pacientes muito agitados, pode ser mantido.
10. Cuidar a exposição ao sol devido ao perigo de fotossensibilidade.
11. Ingerir o medicamento após as refeições para evitar picos séricos elevados (hipotensão).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. 3ª ed. 1997; Am Psychiatric Press, Washington DC.
2. Freedman R. Schizophrenia. N Engl J Med 2003; 349 (18): 1738-49.
3. Baldessarini R. Drugs in treatment of psychiatric disorders: psychosis and anxiety. In: GOODMAN & GILMAN'S The Pharmacological basis of therapeutics, 9ª ed. 1996; 18: 399-430. McGraw-Hill, New York, USA.
4. Stahl SM. Essencial Psychopharmacology 2ª ed. 2000; Cambridge University Press.
5. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. Am J Psychiatry 2004; 161 (2 Suppl): 1-56.
6. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs 12 ed. 2002; Hogrefe & Huber Publishers.

7. Kiloh LG, Williams SE, Grant DA, Whetton PS. A double-blind comparative trial of loxapine and trifluoperazine in acute and chronic schizophrenic patients. Int Med Res 1976; 4 (6): 441-8.

8. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45 (2): 111-9.

9. Altshuler LL, Cohen L, Szuba M. Pharmacological management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996; 153: 592-606.



L-TRIIODOTIRONINA (T3) E TIROXINA (T4)

CYNOMEL (Lab. Enila): não disponível no mercado no momento

- Caixas de 40 comprimidos de 25 µg e 50 µg.

Obs.: O hormônio T3 pode ser obtido em farmácias de manipulação.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O hormônio T3 (liotironina ou l-triiodotironina) é utilizado como potencializador dos antidepressivos em depressões refratárias ou naquelas cuja resposta foi parcial. É bem-absorvido após administração oral – ao redor de 85%, e pode-se observar efeito em alguns sistemas enzimáticos após algumas horas. Quase não se liga a proteínas plasmáticas, sendo, portanto, absorvido rapidamente pelos tecidos. Sua meia-vida situa-se ao redor de 12 horas.

O T3 tem sido utilizado tradicionalmente como potencializador do efeito terapêutico dos antidepressivos quando a resposta é parcial, assim como a adição de lítio. Resultados de vários ensaios clínicos¹⁻³ e de, pelo menos, 2 metanálises^{4,5} demonstram que o T3 (adicionado aos antidepressivos) aumenta a resposta em pacientes que não estavam respondendo satisfatoriamente. É importante salientar, entretanto, que, em pelo menos 3 estudos, 2 ensaios abertos^{6,7} e 1 ensaio randomizado,⁸ os resultados foram negativos com essa estratégia de potencialização. Os pacientes que apresentam depressão com retardo psicomotor acentuado e os do sexo feminino são os que mais respondem ao T3. Um estudo comparou a eficácia do T3 com o lítio, na potencialização de antidepressivos, tendo encontrado eficácia semelhante entre ambas as drogas.⁹

Além de potencializador da ação dos antidepressivos, o T3 tem sido utilizado em outras situações, para as quais a eficácia não está ainda bem estabelecida. Um estudo verificou que o uso de 50 µg de T3 durante o tratamento com ECT reduziu significativamente o déficit de memória induzido por esse tratamento. A adição de 25 µ do T3 em um pequeno número de pacientes portadores de transtorno de estresse pós-traumático, que vinham utilizando paroxetina ou fluoxetina e cuja resposta era insatisfatória, melhorou essa resposta particularmente em pacientes que apresentavam depressão.¹⁰

O uso de T4 em psiquiatria é controverso. Sua adição não tem sido efetiva em potencializar a ação dos antidepressivos. Entretanto, um ensaio aberto, com apenas 11 pacientes, verificou a eficácia da adição de T4 em pacientes cicladores rápidos, tanto em reduzir os sintomas depressivos como os sintomas maníacos em pacientes que não vinham respondendo à medicação usual. Para se obter esse efeito, foram necessárias doses acima dos valores fisiológicos normais.¹¹ Um estudo mais recente verificou a eficácia da adição de T4 no tratamento de manutenção e na profilaxia de recaídas em pacientes com transtornos afetivos resistentes, utilizando doses suprafisiológicas ao redor de 380 µ/dia de T4 por aproximadamente 1 ano¹².

Para se utilizar o T3 associado ao antidepressivo, deve-se iniciar com 25 µg/dia. Se após 1 semana não se verificar nenhum efeito favorável e não ocorrerem reações tóxicas, pode-se aumentar a dose para 37,5 ou 50 µg/dia (pacientes que não respondem com 50 µg/dia não tendem a melhorar com o aumento da dose), acrescido ao regime antidepressivo por 7 a 21 dias. Se a resposta for favorável, manter por mais 2 meses e, após, diminuir 12,5 µg a cada 3 a 7 dias. Depois de aproximadamente 2 semanas de intervalo, reavaliar a função tireoidiana. Se for encontrado algum déficit, deve-se acrescentar T4, lembrando que 100 µg de T4 equivalem a 25 µg de T3. Alguns pacientes podem apresentar recaída e necessitar reiniciar o uso ou retornar à dose anterior.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O mecanismo de ação do T3 na potencialização dos antidepressivos tricíclicos permanece pouco conhecido. As doses utilizadas não alteram a farmacocinética dos antidepressivos. Tem-se proposto que sua ação antidepressiva se deva ao seu

efeito nos sistemas catecolaminérgicos cerebrais: parece aumentar o número de receptores para NE e 5HT em cérebros de ratos e atenuar o efeito de *down regulation* dos tricíclicos sobre os receptores α-adrenérgicos. Também é possível que o T3 funcione como neurotransmissor, tendo efeito direto sobre o humor. E, finalmente, sugere-se para o T3 um efeito ativador da função gabaérgica, o que, entretanto, não está comprovado. É importante salientar que não há necessidade de alteração da função tireoidiana para que ocorra resposta ao tratamento.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ansiedade, calorões, inquietude, nervosismo.

Menos comuns: angina, arritmias, cefaléia, irregularidades menstruais, insônia, taquicardia, tremores finos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- potencializador do efeito antidepressivo em pacientes com depressão maior que não respondem aos tricíclicos.^{1,5}

Evidências incompletas:

- potencialização de outros antidepressivos além dos tricíclicos;
- potencialização da ação de ISRSs no estresse pós-traumático;¹⁰
- diminuição do déficit cognitivo provocado pelo ECT;
- redução da hipotensão postural causada pelos antidepressivos;
- redução do tempo para início da ação de um antidepressivo.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Doença cardiovascular grave (por aumentar o metabolismo basal, originando, conseqüentemente, sobrecarga cardíaca);
- hipertireoidismo e outros distúrbios endocrinológicos graves;
- doença de Addison;
- insuficiência renal.



INTOXICAÇÃO

Superdosagens podem causar insuficiência cardíaca e óbito. Doses de 75 µg ou mais podem provocar sintomas de intoxicação. O quadro é o mesmo do hipertireoidismo ou da tireotoxicose: insônia, ansiedade, nervosismo, angina, taquicardia grave, palpitações, tremores, febre e sudorese. Em casos graves, pode ocorrer arritmia, angina, insuficiência cardíaca e sintomas psicóticos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Como ainda não foi estudado como medicamento coadjuvante em grávidas e como pode provocar alterações metabólicas (hipermetabolismo), não é recomendável durante a gravidez. Entretanto, hipotireoidismo diagnosticado previamente ou durante a gravidez deve ser tratado (Categoria A do FDA).

Crianças

É utilizado no tratamento do hipotireoidismo em crianças. Não há experiência de seu uso como potencializador dos antidepressivos nessa faixa etária.

Idosos

Pacientes idosos podem ser mais sensíveis aos efeitos adversos, particularmente os cardiopatas.



LABORATÓRIO

Os níveis séricos normais do T3 são de 0,7 a 3,5 µg/100 mL, e do T4 são de 4,5 a 11 µg/100 mL. Os exames mais adequados para se avaliar a função tireoidiana são o TSH e o T4 livre.¹³ Não há correlação entre as medidas laboratoriais da função tireoidiana e a resposta à suplementação com hormônios da tireóide no tratamento com antidepressivos.

A administração de T3 interfere na avaliação da função tireoidiana, que depende dos níveis de T4. O T3 exógeno inibe a produção de T4 endógeno, o qual poderia estar em níveis normais caso o paciente não estivesse utilizando a triiodotironina. Assim sendo, o uso de T3 pode mascarar provas tireoidianas. Já o nível de TSH não é afetado, sendo uma medida confiável de função tireoidiana quando o paciente usa T3.



PRECAUÇÕES

1. O uso prolongado do T3 em mulheres está associado à desmineralização óssea.
2. Recomenda-se que seja usado após as refeições para que a absorção seja mais uniforme.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prange AJ Jr, Wilson IC, Rabon AM, Lipton MA. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. *Am J Psychiatry* 1969; 126 (4): 457-69.
2. Goodwin FK, Prange AJ Jr, Post RM, Muscettola G, Lipton MA. Potentiation of antidepressant effects by L-triiodothyronine in tricyclic nonresponders. *Am J Psychiatry* 1982; 139 (1): 34-8.
3. Joffe RT, Singer WA. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990; 32 (3): 241-51.
4. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (9): 842-8.
5. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10): 1617-22.
6. Birkenhager TK, Vegt M, Nolen WA. An open study of triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in inpatients with refractory depression. *Pharmacopsychiatry* 1997; 30 (1): 23-6.
7. Thase ME, Kupfer DJ, Jarrett DB. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression: I. An open clinical trial of adjunctive L-triiodothyronine. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (10): 385-8.
8. Gitlin MJ, Weiner H, Fairbanks L, Hershman JM, Friedfeld N. Failure of T3 to potentiate tricyclic antidepressant response. *J Affect Disord* 1987; 13 (3): 267-72.
9. Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50 (5): 387-93.
10. Agid O, Shalev AY, Lerer B. Triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (3): 169-73.
11. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47 (5): 435-40.
12. Bauer M, Berghofer A, Bschor T, Baumgartner A, Kiesslinger U, Hellweg R, Adli M, Baethge C, Muller-Oerlinghausen B. Supraphysiological doses of L-thyroxine in the maintenance treatment of prophylaxis-resistant affective disorders. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27 (4): 620-8.
13. Kutcher SP, Gow SM. Free T4 measurement is preferred to the T4 test for thyroid evaluation in lithium treated patients. *Can J Psychiatry* 1987; 32 (2): 112-4.



TRIPTOFANO

Não existem apresentações comerciais no Brasil. Pode ser obtido em farmácias de manipulação.

Obs.: Formular em farmácias de manipulação nas doses e nas apresentações desejadas. As apresentações comerciais encontradas no presente momento contêm uma quantidade muito pequena de triptofano associado a outras substâncias e, por esse motivo, são inadequadas para o uso em psiquiatria.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O triptofano é absorvido de forma errática pelo aparelho digestivo. Uma porção significativa é metabolizada pelo fígado por efeito de primeira passagem. A absorção do L-triptofano pode ser aumentada administrando-se a droga, no mínimo, 3 horas após a ingestão de alimentos. Apresenta meia-vida de 1 a 2 horas; assim, a menos que a droga seja usada como hipnótico, deve-se administrá-la 4 vezes ao dia (para manter os níveis séricos). O uso de L-triptofano como adjuvante no tratamento antidepressivo se faz com 3 a 6 g/dia, em doses divididas.¹ A dose hipnótica é de 1 a 2 g.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O L-triptofano é um aminoácido essencial, precursor da serotonina. Uma parte da dose administrada de triptofano cruza a barreira hemato-encefálica, sendo após, convertida em serotonina, provocando, em princípio, uma elevação da concentração de serotonina no SNC.²

Estudos em animais sugerem que o correlato bioquímico periférico da depleção de triptofano não reflete necessariamente o grau de comprometimento central da transmissão serotoninérgica. O nível sérico de triptofano livre é melhor preditor da concentração de triptofano cerebral do que a concentração total de triptofano plasmático.³

O transporte de triptofano do plasma através da barreira hematoencefálica não depende apenas de seus níveis séricos, mas dos níveis plasmáticos de outros aminoácidos neutros: uma redução da razão de triptofano/aminoácidos neutros pode di-

minuir os níveis de triptofano cerebral mesmo sem significativa mudança do triptofano plasmático absoluto.⁴ Deve-se ter em mente que outros aminoácidos competem com o triptofano pelo mesmo carreador em nível de barreira hematoencefálica. A diminuição dos níveis de triptofano plasmático e o aumento dos níveis de aminoácidos neutros podem induzir mudanças no metabolismo insulina/glucagon, que pode afetar a captação de triptofano no cérebro ou ter efeito metabólico próprio. Os níveis absolutos de triptofano plasmático, como a razão do triptofano/aminoácidos neutros, variam de modo circadiano, o que pode influenciar sua disponibilidade e seu transporte para o cérebro.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: ataxia, dor muscular, náuseas, tremor, xerostomia.

Menos comuns: hepatotoxicidade, síndrome de mialgia – eosinofilia.⁵



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia de leve a moderada, com despertares parciais múltiplos;
- uma dieta com restrição de triptofano induz sintomas depressivos transitórios em pacientes deprimidos que já estavam em remissão pelo uso de antidepressivos.⁶



CONTRA-INDICAÇÕES

Não deve ser utilizado em combinação com drogas que aumentem a disponibilidade de serotonina (ISRSs, Clomipramina) e IMAOs.



INTOXICAÇÃO

O triptofano é bastante seguro, pois faz parte da alimentação normal. Em doses elevadas, pode provocar sonolência, cefaléia e náuseas. No uso associado com ISRSs, IMAOs ou clomipramina, pode ocorrer uma síndrome serotoninérgica.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Em doses usuais, não é contra-indicado.

Crianças

Em doses usuais, não é contra-indicado. Entretanto, não há estudos com doses elevadas.

Idosos

Não há contra-indicações para seu uso nessa faixa etária.



PRECAUÇÕES

1. A síndrome de mialgia – eosinofilia inclui artalgia, encurtamento da respiração, fadiga, febre, mialgia, neuropatia, rash cutâneo, suor em extremidades, podendo ocorrer insuficiência cardíaca congestiva e óbito.⁵ Em 1989, L-triptofano e produtos contendo L-triptofano foram revogados para o uso nos EUA pela eclosão da síndrome de mialgia – eosinofilia associada a esses produtos, entretanto, parece que a causa estava com o veículo e não com a substância propriamente dita.
2. Foi demonstrado que dieta com depleção de triptofano pode causar fome e exacerbar um comportamento hostil e agitado,⁷ assim como causar alguns prejuízos específicos na memória,⁸ enquanto a suplementação com triptofano pode aliviar a ansiedade e aumentar a sensação de bem-estar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zajecka J, Fawcett J. Antidepressant combination and potentiation. *Psychiatr. Med* 1991; 9: 55-6.
2. Cowen P. The effect of tryptophan on brain 5-HT function: a review. *Hum. Psychopharmacol* 1994; 9: 371-3.
3. Tagliamonte A, Biggio G, Vargiu L. Et al. Free tryptophan in serum controls brain tryptophan level and serotonin synthesis. *Life Sci* 1973; 12: 277-287.
4. Moore P, Gillin C, Bhatti T et al. Rapid tryptophan depletion, sleep electroencephalogram, and mood in men with remitted depression on serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 534-9.
5. Flannery M, Wallach P, Espinoza L et al. A case of eosinophilia-myalgia syndrome associated with the use of an L-tryptophan product. *Ann. Intern. Med* 1990; 112: 300-3.
6. Van der Does AJ. Acute tryptophan depletion induces depressive symptoms in subgroups of recovered depressed patients. *Psychol Med.* 2003; 33 (6): 1133-4.

7. Booij L, Van der Does AJ, Riedel WJ. Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review. *Mol Psychiatry.* 2003; 8 (12): 951-73.

8. Shansis F, Busnello J, Quevedo J et al. Behavioural effects of acute tryptophan depletion in healthy male volunteers. *Psychopharmacol* 2000; 14 (2): 157-63.



VARDENAFIL

LEVITRA (Lab. Bayer GlaxoSmithKline)

- Caixas com 4 comprimidos de 5, 10 e 20 mg;
- caixas com 1 comprimido de 10 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O vardenafil é rapidamente absorvido após a administração oral. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem em até 15 minutos e, em média, 25 a 60 minutos após a ingestão, com meia-vida de aproximadamente 4 a 5 horas. É metabolizado no fígado pelo sistema de enzima do citocromo P450, principalmente pela isoforma 3A4 (CYP 3A4). Devido à sua completa metabolização e à curta meia-vida, não é esperado o acúmulo de Vardenafil após o uso em dias consecutivos. Na maioria dos pacientes age rapidamente (em até 15 minutos) já na primeira dose, e a eficácia é mantida com o passar do tempo. Após a administração oral, Vardenafil e seus metabólitos são primariamente eliminados pelas fezes (aproximadamente 91 a 95% da dose administrada) e, em menor extensão, da urina (aproximadamente 2 a 6% da dose administrada), circulando firmemente ligados às proteínas plasmáticas, principalmente albumina.¹ A absorção do Vardenafil é reduzida quando administrado junto a refeições com alto teor de gordura (ou seja, superior a 57% de calorias da gordura), devendo ser prescrito em jejum para maior eficácia.^{2,3}

A dose inicial recomendada é de 10 mg ao dia, devendo ser administrado 25 a 60 minutos antes da atividade sexual. Esta poderá ser iniciada ou retomada por até 4 a 8 horas após a administração do medicamento, que é o tempo de duração do seu efeito. Tal como ocorre com todos os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), isoenzima que media a resposta erétil, a estimulação tátil e/ou psicológica é necessária para que o medicamento seja eficaz.¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Vardenafil restaura a capacidade de obtenção e manutenção da ereção peniana, de forma suficiente para a relação sexual, em homens com disfunção erétil, pelo aumento do fluxo sanguíneo para o pênis durante e imediatamente após a estimulação sexual. Possui atividade altamente seletiva para a PDE5, sendo 10 vezes mais potente que o sildenafil na inibição da atividade desta enzima.^{1,4} O resultado é a liberação de óxido nítrico e a conseqüente inibição da metabolização do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), causando redução no cálcio intracelular, o que promove o relaxamento da musculatura lisa, levando ao ingurgitamento do tecido e à ereção peniana. Esses agentes são de fácil administração, mas somente ajudam no desenvolvimento das ereções se o homem for estimulado sexualmente (de forma tátil e/ou psíquica), e seus efeitos não persistem após o término da estimulação sexual.^{1,5} Comparativamente ao sildenafil, o vardenafil tem menor efeito inibitório na PDE6 (isoenzima encontrada na retina) e menor efeito inibitório sobre a PDE11 (encontrada nos testículos) – tendo por base sua potência inibitória sobre a PDE5. Em relação ao tadalafil, também possui menor efeito inibitório sobre a PDE11.¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, rubor, congestão nasal ou coriza, dispepsia, sinusite, sintomas gripais, náusea, vertigem, dor lombar, mialgia, reduções leves e transitórias na pressão arterial.

Menos comuns: hipertensão, reação de fotossensibilidade, hipertonía, hipotensão, síncope, distúrbio erétil, edema palpebral, dores oculares, hiperemia conjuntival, cromatopsia (distúrbio na visão colorida).

Obs.: Não foi descrito priapismo em nenhum (0%) dos pacientes tratados com vardenafil que participaram em estudos de Fase IIb ou III.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- disfunção erétil;^{6,7}
- disfunção erétil em homens com diabetes melito.⁸

Inexistem evidências de que seja eficaz em disfunções sexuais femininas.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à droga ou a quaisquer componentes da fórmula;
- em pacientes com doença cardiovascular subjacente grave (como pacientes com angina instável ou insuficiência cardíaca grave – *New York Heart Association* graus III ou IV), a função sexual via de regra encontra-se bastante comprometida, existindo contra-indicação ao uso de todo e qualquer inibidor da PDE5 (“restrição de classe farmacológica”);¹
- a co-administração com nitratos é absolutamente contra-indicada, pois os inibidores da PDE5 podem potencializar os efeitos hipotensivos daqueles;
- em homens com mais de 75 anos de idade, por falta de experiência clínica nesse grupo de pacientes;
- em pacientes com outro tipo de tratamento para disfunção erétil;
- uso concomitante com inibidores potentes da isoenzima hepática CYP 3A4 (ritonavir, indinavir, itraconazol e cetoconazol), uma vez que esses medicamentos reduzem significativamente o metabolismo e a eliminação do vardenafil, levando a concentrações plasmáticas muito altas deste;
- uso concomitante com α -bloqueadores (principalmente os não-seletivos), pela possibilidade de provocar hipotensão sintomática;
- a segurança do vardenafil não foi estudada nos seguintes subgrupos de pacientes e, portanto, seu uso é contra-indicado até que esteja disponível informação adicional: insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), doença renal em estágio terminal (i. e., em diálise), hipotensão arterial (pressão arterial inferior a 90/50 mmHg), história recente de acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio (nos últimos 6 meses), angina instável e doenças hereditárias degenerativas da retina (como a retinite pigmentar).¹



INTOXICAÇÃO

Em casos de superdose, medidas de suporte gerais devem ser adotadas conforme a necessidade. A diálise renal não costuma acelerar o *clearance* do

varденаfil uma vez que possui eliminação renal desprezível.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Idosos

Uma vez que o *clearance* renal do vardenafil é reduzido em pacientes idosos (idade superior a 65 anos), a dose inicial recomendada é de 5 mg. Com base na eficácia e na tolerabilidade, a dose pode ser aumentada para 10 e 20 mg.¹



PRECAUÇÕES

1. Antes do tratamento farmacológico ser considerado, deve-se realizar anamnese e exame físico cuidadosos para as possíveis causas da disfunção erétil (físicas, psicológicas) e, se possível, tratá-las.
2. Considerar o perfil cardiovascular de seus pacientes, uma vez que há certo grau de risco cardíaco associado com a atividade sexual. Eventos cardiovasculares importantes, incluindo hemorragia cerebrovascular, infarto do miocárdio, morte súbita de origem cardiovascular, ataque isquêmico transitório e arritmia ventricular foram descritos após a comercialização de outro medicamento oral inibidor da PDE5.
3. Utilizar com cautela em pacientes com deformidade anatômica peniana (como angulação excessiva, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie) ou em pacientes que apresentem condições que predisponham ao priapismo (como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).
4. A apresentação de 5 mg deve ser a preferida em pacientes com função hepática alterada (insuficiência hepática de leve a moderada), portadores de insuficiência renal grave (*clearance* de creatinina inferior a 30 mL/min), pacientes em uso de inibidores da enzima CYP 3A4 (eritromicina, certos antifúngicos imidazólicos) e homens idosos (idade superior a 65 anos) – podendo-se posteriormente aumentar a dose com base na eficácia e na tolerabilidade. Nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com insuficiência renal de leve a moderada.¹
5. Vardenafil não apresentou nenhum efeito no tempo de sangramento, nem isoladamente nem em combinação com ácido acetilsalicílico, porém não há nenhuma informação de

segurança disponível sobre a administração a pacientes com distúrbios de crase sangüínea ou úlcera péptica ativa, devendo sua administração ser feita somente após cuidadosa avaliação da relação risco-benefício.¹

6. Espera-se que a ingestão concomitante de suco de pomelo (*grapefruit*) aumente as concentrações plasmáticas do vardenafil, motivo pelo qual essa combinação deve ser evitada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laboratórios Bayer GlaxoSmithKline. Monografia do produto, 2003.
2. Rajagopalan. *J Clin Pharm* 2003; in press.
3. Montorsi F, Salonia A, Deho F e cols. Pharmacological management of erectile dysfunction. *BJU International* 2003; 91: 446-54.
4. Gresser U, Gleiter Ch. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil – review of the literature. *Eur J Med Res* 2002; 7 (10): 435-46.
5. Burnett AL. Novel pharmacological approaches in the treatment of erectile dysfunction. *World J Urol* 2001; 19: 57-66.
6. Porst H, Rosen R, Padma-Nathan H e cols. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new, oral, selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *International Journal of Impotence Research* 2001; 13 (4): 192-9.
7. Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G E cols. Vardenafil for treatment of men with erectile dysfunction: efficacy and safety in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Androl* 2002; 23 (6): 763-71.
8. Goldstein I, Young J, Fischer J e cols. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 777-83.



VENLAFAXINA

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA (Lab. Eurofarma)

- Caixas com 14 cápsulas de 75 e 150 mg.

EFEXOR (Lab. Wyeth-Ayerst)

- Caixas com 14 ou 28 comprimidos de 37,5 mg, 75 mg;
- caixas com 30 comprimidos de 50 mg.

EFEXOR XR (Lab. Wyeth-Ayerst)

- Caixas com 14 cápsulas de 75 e 150 mg de liberação lenta.

NOVIDAT (Lab. Diffucap-Chemobras)

- Caixas com 14 cápsulas de 75 e 100 mg.

VENLIFT OD (Lab. Torrent)

- Caixas com 14 cápsulas de 75 e 150 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A venlafaxina (cloridrato de ciclohexanol) é um derivado bicíclico da feniletilamina, distinto dos demais antidepressivos, liberada para uso nos Estados Unidos em 1994. É bem-absorvida oralmente, e sua administração junto com os alimentos não interfere na absorção, atingindo o pico plasmático em 2 horas após a ingestão. Atinge o equilíbrio plasmático em 3 dias e tem baixa ligação, menos de 35%, com proteínas plasmáticas, reduzindo a possibilidade de interações medicamentosas que envolvem ligações com proteínas.^{1,2}

A eliminação é primariamente metabólica, com posterior excreção urinária. Sofre intenso metabolismo de primeira passagem, no fígado, onde é transformada no metabólito ativo – a oxidismetivenlafaxina. É metabolizada pela CYP2D6, podendo seu metabolismo estar reduzido em pacientes com cirrose ou com problemas renais graves, situações nas quais a dose deve ser ajustada. É também uma inibidora fraca desta enzima. Inibe minimamente as enzimas CYP1A2, 3A4, 2C9 e 2C19. Por esse motivo, tem um perfil favorável no que se refere a interações, com menor risco de interações significativas que os ISRSs. A excreção dos metabólitos ocorre essencialmente por via renal (92%), e o restante, pelas fezes. Sua meia-vida é de 5 horas, e o estado de equilíbrio é atingido em até 3 dias. Apresenta farmacocinética linear.^{2,3}

Recomenda-se iniciar com uma dose diária de 75 mg, em 2 ou 3 tomadas, e aumentar após intervalos de 4 dias. Para pacientes ambulatoriais com depressão moderada, a dose pode ser de 150 mg/dia. Para aqueles pacientes mais gravemente deprimidos, pode chegar a 375 mg/dia. Neste último caso, dividir a dose em 3 tomadas diárias. Semelhante aos tricíclicos, a venlafaxina apresenta uma relação dose/resposta clínica dentro das faixas terapêuticas. A venlafaxina de liberação lenta (XR) pode ser administrada em dose única de 75 ou 150 mg/dia, aparentemente com menos efeitos colaterais: tonturas, náuseas, nervosismo, insônia ou sonolência. A fórmula de liberação imediata deve ser administrada 2 vezes ao dia.

Foi verificada a eficácia da venlafaxina em pacientes com depressão acompanhada de ansiedade nas doses de 75 a 225 mg/dia e, no transtorno de ansiedade generalizada, em doses flexíveis de 37,5 a 225 mg/dia. Foi aprovada pelo FDA para uso nessas duas condições (ver Indicações). Foi eficaz no

tratamento de manutenção de pacientes deprimidos em reduzir o risco de recaídas.

Um estudo de metanálise que comparou o índice de sucesso terapêutico (redução maior ou igual a 50% na escala de Hamilton ou de Montgomery-Asberg) da venlafaxina com tricíclicos e com os ISRSs, agrupando os dados de 44 estudos e 4.033 pacientes, foi verificado um índice de 73% para a venlafaxina, de 61,1% para os ISRSs e de 57,9% para os tricíclicos.⁴ Eventualmente a venlafaxina pode ser efetiva para pacientes que não responderam a outros antidepressivos como IMAO ou mesmo à ECT.

Além dessas duas condições, a venlafaxina foi testada em diversos outros quadros, como episódios depressivos do transtorno bipolar, nos quais, embora efetiva, acabou apresentando mais viradas maníacas do que a paroxetina. Foi testada ainda na distímia, na fobia social, no transtorno obsessivo-compulsivo, em que os resultados são contraditórios ou inferiores aos observados com a clomipramina embora com menos efeitos colaterais. Além disso, foi testada no transtorno de pânico, no qual parece ser efetiva em doses de 50 a 75 mg/dia; na disforia pré-menstrual; na fibromialgia; no tratamento dos calorões em mulheres sobreviventes de câncer de mama; etc. A eficácia nesses quadros, entretanto, necessita ser mais bem-estabelecida.

Na retirada abrupta, é muito comum ocorrer síndrome de retirada caracterizada por tonturas, náuseas, vômitos, fotossensibilidade, alterações sensoriais, sonolência, fadiga, inquietude e insônia, mais acentuada nos 3 primeiros dias. Por esse motivo, quando necessária, deve ser gradual, de 25 mg/dia, durante 5 a 7 dias, ou até em 2 semanas em caso de tratamento mais prolongado.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A venlafaxina inibe a recaptação de serotonina e, em menor grau, a de noradrenalina (2 a 3 vezes menos), efeito que é alcançado em doses mais elevadas. Por esse motivo, é chamada de inibidora dupla da recaptação da NE e 5HT (SNRI – *serotonergic-norepinephrine inhibitor*). Inibe também a recaptação de dopamina, porém em menor grau ainda. O que a diferencia de outras drogas que também possuem essas propriedades é o fato de não bloquear receptores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos e α -adrenérgicos (como os tricíclicos). Dependendo da dose, a venlafaxina

possui diferentes graus de inibição da recaptação de 5HT (mais potente e presente em baixas doses), da recaptação de NE (potência moderada e presente em altas doses) e da DA (menos potente e presente em altas doses).^{1,2}

Parece produzir uma rápida *down-regulation* de receptores β -adrenérgicos, após a administração de dose única, sendo que essa característica tem sido relacionada à velocidade do início da atividade antidepressiva. De fato, vários estudos têm observado início de ação mais rápido da ação antidepressiva da venlafaxina comparativamente com outros antidepressivos. Existem, entretanto, controvérsias se os inibidores duplos têm início de ação mais rápido e maior eficácia que os demais antidepressivos e se possuem alguma ação no tratamento da dor.

Convulsões foram observadas em índices semelhantes aos verificados com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina. O potencial de causar hipotensão ortostática e distúrbios de condução é baixo. Alguns pacientes apresentam elevação dos níveis tensionais semelhante à que ocorre com os antidepressivos tricíclicos (ADTs) ou com a bupropiona.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: anorexia, astenia, boca seca, cefaléia, constipação intestinal, fraqueza, hipertensão, inquietude, insônia, náuseas, nervosismo, sonolência, sudorese, tonturas.

Menos comuns: alteração do ECG, arritmias, anorgasmia, ciclagem rápida, diarreia, diminuição da libido, dor epigástrica, dor mamária com ingurgitação, ejaculação retardada, hipertensão, hiponatremia, hipotensão, impotência, palpitações, *rash* cutâneo, secreção inadequada do hormônio anti-diurético, virada maníaca, visão borrada, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- depressão maior (grave) (FDA);⁴⁻⁷
- transtorno de ansiedade generalizada (FDA).⁸

Evidências incompletas:

- distímia;
- transtorno obsessivo-compulsivo;
- fobia social;

- transtorno do pânico;⁹
- episódio depressivo do transtorno bipolar;¹⁰
- transtorno do déficit de atenção/hiperatividade adultos;
- tricotilomania;
- fibromialgia;
- síndrome da fadiga crônica;
- disforia pré-menstrual;
- calorões em mulheres com câncer de mama.¹¹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Uso associado a IMAOs (Gitlin, 1997);
- hipersensibilidade à droga.



INTOXICAÇÃO

Um dos problemas mais preocupantes da ingestão de doses elevadas é a hipertensão (doses acima de 300 mg/dia). Mesmo assim, parece ter baixa toxicidade. Nos 14 pacientes já relatados na fase pré-mercado que usaram o medicamento em superdose, isolado ou em combinação com outras drogas, não houve consequências médicas na recuperação nem seqüelas. Há relatos de síndrome serotoninérgica com o uso em superdose de venlafaxina, com alteração do nível de consciência, não-resposta aos estímulos dolorosos, tontura, letargia, convulsões (aumento de CPK e LDH) e aumento transitório da TGO e TGP. Mais recentemente, foram relatados pelo menos 4 casos fatais por intoxicação pela venlafaxina.

A venlafaxina é pobremente dializada.

Manejo

- Deve-se assegurar uma via respiratória adequada, oxigenação e ventilação.
- Monitorar o ritmo cardíaco e os sinais vitais.
- São recomendadas medidas de suporte e sintomáticas.
- A venlafaxina e a O-dimetilvenlafaxina não são consideradas como dialisáveis, porque o *clearance* por hemodiálise de ambas é baixo.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

Ainda não há informações disponíveis sobre o uso da venlafaxina em grávidas, durante a lactação, e em crianças. Portanto, seu uso é desaconselhado nesses casos.

Crianças e adolescentes

A venlafaxina foi utilizada no tratamento da ansiedade generalizada em crianças entre 6 e 17 anos. Os efeitos adversos mais comuns foram astenia, anorexia, perda de peso, hipercinesia, sonolência e epistaxe. Foram observadas reações de retirada em pacientes que interromperam abruptamente o tratamento.

Idosos

Parece ser bem-tolerada em pacientes idosos, nos quais apresentou eficácia semelhante à da nortriptilina e menos efeitos colaterais autonômicos. Um outro estudo observou efeitos colaterais mais comuns: insônia, sonolência, irritabilidade, cefaléia, anorgasmia, agitação e sudorese.



LABORATÓRIO

Parece haver correlação entre os níveis séricos e a resposta clínica e correlação moderada entre as doses ingeridas e os níveis séricos. Níveis acima de 400 µg/L seriam efetivos.



PRECAUÇÕES

1. Em função do potencial que essa droga tem de causar elevação pressórica sustentada, é recomendável a monitoração da TA de todos os pacientes que usam a venlafaxina, em especial quando utilizadas doses acima de 300 mg/dia. Se a TA aumentada tornar-se um problema, a recomendação é de reduzir a dose ou descontinuar o medicamento.
2. Deve-se dar atenção especial aos pacientes que também tomam cimetidina, sobretudo aos portadores de hipertensão arterial, aos idosos ou aos que possuem disfunção hepática.
3. Para descontinuação após 6 semanas ou mais de uso da droga, as doses devem ser diminuídas em um período mínimo de 2 semanas, pois existe a possibilidade de ocorrer síndrome de retirada (ver "Farmacocinética e modo de usar").
4. Em pacientes com função renal comprometida (taxa de filtração glomerular menor do que 30 mL/minuto), a droga deve ser diminuída e administrada em dose única diária.
5. Apesar de a venlafaxina ser um fraco inibidor do sistema microssomal hepático P450 II-D-6, em pacientes com disfunção hepática, a

administração da venlafaxina com outras drogas metabolizadas por esse sistema (p. ex., cimetidina) deve ser cuidadosa.

6. A venlafaxina é contra-indicada em pacientes que estejam utilizando IMAOs, pelo risco de crises hipertensivas, síndrome serotoninérgica ou neuroléptica maligna. Pacientes em uso de IMAOs devem suspendê-la pelo menos 2 semanas antes de utilizar a venlafaxina, e esta deve ser suspensa pelo menos 1 semana antes de iniciar o uso de IMAOs.
7. Há um relato de caso de síndrome serotoninérgica ocorrida com a associação de venlafaxina nos níveis usuais e lítio numa paciente muito sensível à ISRS.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Horst WD, Preskorn SH. The pharmacology and mode of action of venlafaxine. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9:293-302.
2. Mendlewicz J. Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. *Int Clin Psychopharmacol* 10 1995; 2: 5-13.
3. Owen JR, Nemeroff CB. New antidepressants and the cytochrome P450 system: focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress Anxiety* 1998; 7 (suppl1): 24-32.
4. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 1999; 21(2): 296-308.
5. Schweizer E, Weise C, Clary C, e cols. Placebo-controlled trial of venlafaxine for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11: 233-236.
6. Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP e cols. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 116-122.
7. Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:396-404.
8. Gelenberg AJ, Lydiard RB, Rudolph RL e cols. Efficacy of venlafaxine extended-release capsules in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder: A 6-month randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283 (23): 3082-8.
9. Pollack MH, Worthington III JJ, Otto MW e cols. Venlafaxine for panic disorder: results from a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32: 667-670.
10. Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM e cols. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (6): 508-12.
11. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, e cols. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 16: 356 (9247): 2025-6.



VERAPAMIL

DILACORON (Lab. Abbott)

- Caixas com 30 comprimidos sulcados de 80 mg;
- caixas com 20 comprimidos de 120 mg na forma de liberação lenta (Dilacoron AP);
- caixas com 10 e 30 comprimidos de 240 mg na forma retard (Dilacoron Retard);
- Dilacoron injetável: embalagens com 5 ampolas de 2mL/5 mg de verapamil.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O verapamil é um bloqueador de canais de cálcio, usado tradicionalmente como anti-hipertensivo e antiarrítmico. Foi eventualmente usado em psiquiatria nos transtornos do humor e como coadjuvante no tratamento de dependentes químicos. Outras drogas com ações semelhantes são a nifedipina, a nimodipina e o diltiazem.

É bem-absorvido pelo trato gastrointestinal e, após a distribuição, apresenta variação individual considerável na sua concentração sérica. A concentração de verapamil no SNC é de, aproximadamente, 0,05% da concentração plasmática. Sua meia-vida é de 2 a 8 horas após a primeira dose, elevando-se para 5 a 12 horas após alguns dias de uso. É quase totalmente metabolizado pelo fígado, apresentando elevado metabolismo de primeira passagem.

Em psiquiatria, dos anos 80 até o início dos anos 90, alguns estudos iniciais abertos ou mesmo randomizados, com pequeno número de pacientes, haviam verificado ser o verapamil eficaz na redução dos sintomas maníacos.¹⁻⁴ Um outro estudo concluiu que a combinação de verapamil e clorpromazina havia sido efetiva no tratamento de pacientes maníacos graves ou com transtornos mistos.⁵ Entretanto, em estudo controlado, com 40 pacientes, durante 28 dias, o verapamil foi menos efetivo que o lítio no tratamento dos sintomas maníacos.⁶ Um outro estudo também randomizado, com maior número de pacientes, observou que o verapamil teve a mesma eficácia que a do placebo no tratamento da mania aguda, concluindo os pesquisadores que ele não apresenta maiores benefícios no tratamento desse quadro, do que o uso de placebo.⁷ Finalmente, um estudo mais recente concluiu que a adição do magnésio aumenta a eficácia antimaniaca do verapa-

mil.⁸ Em razão desses resultados controversos, pode-se concluir que o papel do verapamil no tratamento dos pacientes com transtorno bipolar não está bem-estabelecido. Por isso, até o presente momento, é cedo para afirmar que seja realmente útil no tratamento desse transtorno.

Além do uso no tratamento de quadros maníacos, foi utilizado em pacientes com dependência crônica de opiáceos, etanol, anfetaminas benzodiazepínicos e marihuana. Em um ensaio aberto com 24 desses pacientes, foi eficaz e seguro como terapia co-adjuvante no tratamento dos sintomas de retirada e “fissura”, produzindo menos efeitos colaterais que a nifedipina.⁹

No tratamento da mania, as doses médias variam de 160 a 480 mg/dia, usualmente divididas em 3 tomadas diárias. A dose deve ser individualizada. Recomenda-se iniciar com 40 mg/ 3 vezes ao dia, podendo aumentar para 80 a 120 mg.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O verapamil é um bloqueador de canais de cálcio, utilizado em cardiologia como antiarrítmico e anti-hipertensivo. O cálcio intraneural funciona como um segundo mensageiro e possui muitas funções, incluindo a de ativação de proteína-quinases. O verapamil bloqueia a entrada do cálcio para dentro dos neurônios, abrindo ou fechando os respectivos canais. Além dessa ação, aumenta a síntese e a liberação de neurotransmissores. Nos receptores pré e pós-sinápticos, aumenta a sensibilidade e a resposta a vários neurotransmissores. Regulariza o excesso de síntese ou liberação de catecolaminas por alterar a atividade do AMPc (também dependente de íons cálcio intracelulares), bloqueia a atividade da adenilciclase e compete com os íons cálcio nas células neuromusculares. Altera ainda o fluxo de potássio e de sódio cálcio-dependentes, estabilizando a despolarização da membrana por meio de prolongamento da fase de platô do potencial de ação. Em função dessas ações, muda o ritmo de disparo dos neurônios do SNC, o que pode estar relacionado com suas possíveis ações antimaniacas. O verapamil diminui ainda a despolarização no nódulo sinoatrial, inibe a liberação de TSH e de hormônio antidiurético.¹⁰ Um estudo verificou que o ele produziu aumento significativo dos níveis de ácido homovanílico no líquido e de prolactina no plasma, bem como redução significativa nos níveis séricos de MHPG em pacientes esquizofrênicos.¹¹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: bradicardia, hipotensão postural.

Menos comuns: bloqueio atrioventricular, boca seca, constipação, cefaléia, *delirium*, diarreia, edema, fadiga, galactorrêia, hiperprolactinemia, insuficiência cardíaca, náuseas, tonturas.



INDICAÇÕES

Evidências incompletas:

- tratamento da mania aguda;¹⁻⁸
- coadjuvante no tratamento de dependentes químicos.⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipotensão grave (exceto quando por crise de arritmia);
- choque cardiogênico;
- insuficiência ventricular esquerda;
- bloqueio átrio-ventricular de segundo e terceiro graus;
- síndrome do nódulo sinusal;
- insuficiência cardíaca congestiva;
- bradicardia acentuada (menos de 50 bpm);
- flutter ou fibrilação atrial associada a feixe anômalo (Wolff – Parkinson – White e Lown – Gagnong – Levine);
- hipersensibilidade ao cloridrato de verapamil.



INTOXICAÇÃO

O quadro clínico se apresenta sob forma de hipotensão, assistolia, bloqueio AV, bradicardia e tontura, podendo chegar até a parada cardíaca.

Manejo

- Adotar medidas de suporte com estimulação (adrenérgica ou administração parenteral de solução de cálcio).
- Se ocorrerem reações hipotensoras graves ou bloqueio átrio-ventricular de grau importante, o tratamento se dá com agentes vasopressores ou marca-passo cardíaco respectivamente.
- Em casos de assistolia, devem ser tomadas medidas usuais, incluindo ressuscitação cardiopulmonar.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Ultrapassa a barreira placentária, ficando presente na circulação fetal; portanto, deve-se evitar seu uso no primeiro trimestre e nos últimos dias antes do parto. Em estudos com animais, não se observou teratogenicidade, embora possa causar retardo no crescimento e no desenvolvimento fetais (Categoria C do FDA).

Lactação

A droga se encontra presente no leite materno, em concentrações significativas, após administração oral. Deve-se, portanto, interromper a lactação durante o uso de verapamil.

Crianças

Até o presente momento, não se tem experiência com o uso do verapamil em crianças.



LABORATÓRIO

Sua dosagem não é utilizada para controle clínico.



PRECAUÇÕES

Analisar cuidadosamente as funções cardiovasculares, hepática e renal do paciente, antes de usá-lo:

1. Em disfunções hepáticas, a dose deve ser diminuída para 30% da dose usual, uma vez que a droga é metabolizada pelo fígado. Monitorar prolongamento do intervalo P-R no ECG.
2. Em disfunções renais, deve ser administrado de forma cautelosa.
3. Em doenças neuromusculares, deve-se diminuir a dose da droga.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garza-Trevino ES, Overall JE, Hollister LE. Verapamil versus lithium in acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149 (1): 121-2.
2. Giannini AJ, Houser WL Jr, Loiselle RH, Giannini MC, Price WA. Antimanic effects of verapamil. *Am J Psychiatry*. 1984;141 (12): 1602-3.
3. Dose M, Emrich HM, Cording-Tommel C, von Zerssen D. Use of calcium antagonists in mania. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11 (2): 241-3.

4. Dubovsky SL, Franks RD, Allen S, Murphy J. Calcium antagonists in mania: a double-blind study of verapamil. *Psychiatry Res* 1986; 18 (4): 309-20.

5. Lenzi A, Marazziti D, Raffaelli S, Cassano GB. Effectiveness of the combination verapamil and chlorpromazine in the treatment of severe manic or mixed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995; 19 (3): 519-28

6. Walton SA, Berk M, Brook S. Superiority of lithium over verapamil in mania: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (11): 543-6.

7. Janicak PG, Sharma RP, Pandey G, Davis JM. Verapamil for the treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (7): 972-3.

8. Giannini AJ, Nakonecz AM, Melemis SM, Ventresco J, Condon M. Magnesium oxide augmentation of verapamil maintenance therapy in mania. *Psychiatry Res* 2000; 93 (1): 83-7.

9. Shulman A, Jagoda J, Laycock G, Kelly H. Calcium channel blocking drugs in the management of drug dependence, withdrawal and craving. A clinical pilot study with nifedipine and verapamil. *Aust Fam Physician* 1998; 27 Suppl 1: S19-24.

10. El-Mallakh RS, Jaziri WA. Calcium channel blockers in affective illness: role of sodium-calcium exchange. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(3):203-6.

11. Pickar D, Wolkowitz OM, Doran AR, Labarca R, Roy A, Breier A, Narang PK. Clinical and biochemical effects of verapamil administration to schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44 (2): 113-8.



ZALEPLOM

SONATA (Lab. Wyeth)

- Caixas com 20 cápsulas de 10 mg;
- caixas com 20 cápsulas de 5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

Zaleplom é um hipnótico de curta ação, derivado da imidazopiridina, com estrutura química sem relação com benzodiazepínicos, barbituratos ou outras drogas com propriedades hipnóticas reconhecidas.¹ É um composto pirazolopirimidínico denominado N-[3-(3-cianopirazolo[1,5-a]pirimidina-7-yl)fenil]-N-etilacetamida. É bem-tolerado e apresenta baixa incidência de efeitos colaterais como amnésia, sedação residual e desenvolvimento de tolerância, tipicamente associados a outros hipnóticos.^{1,2,3}

É rápida e completamente absorvido após administração oral, permanecendo pouca droga no or-

ganismo de voluntários sadios 4 a 5 horas após a ingestão. Em indivíduos saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas dentro de aproximadamente 1 hora após a administração. A meia-vida de eliminação é de cerca de 1 hora.¹

Embora não afete significativamente a concentração plasmática ou a meia vida da droga, a ingestão com alimentos pode retardar o tempo para que seja atingida a concentração sérica máxima em aproximadamente 2 horas e diminuí-la em um terço. Portanto, para obter um início de ação mais rápido, o zaleplom não deve ser ingerido após refeições substanciais. É um composto lipofílico que é bem-distribuído nos tecidos extracelulares. Apresenta baixo nível de ligação protéica – cerca de 60%.

O zaleplom é quase completamente metabolizado em nível hepático, principalmente pela enzima aldeído oxidase, formando 5-oxi-zaleplom e, secundariamente, pelo CYP3A4, para formar dietil-zaleplom, convertido pela aldeído-oxidase em 5-oxi-dietilzaleplom. Esses metabólitos oxidados (farmacologicamente inativos) são posteriormente metabolizados por conjugação com ácido glicurônico e, em seguida, excretados na urina (70%) e nas fezes (17%).^{5,6} Geralmente não é necessário ajuste de dose na insuficiência renal, de leve a moderada, pois a excreção renal da droga responde por menos de 1% da dose administrada; porém, deve haver monitorização cuidadosa ao longo do curso do tratamento. A farmacocinética não foi estudada extensivamente em pacientes com insuficiência renal grave.¹ Em pacientes com insuficiência hepática, de leve a moderada, o ajuste é necessário, pois o *clearance* oral é reduzido em 70% em pacientes cirróticos compensados e em 87% em pacientes descompensados; há aumentos no pico da concentração média e da curva de concentração plasmática de até 4 vezes em pacientes compensados, e até 7 vezes em pacientes descompensados em comparação aos pacientes sadios.¹ Não é recomendável a pacientes com insuficiência hepática grave. Em casos mais leves, a dose é de 5 mg à noite imediatamente antes de deitar, não sendo recomendadas doses acima de 10 mg.

Em doses de 5 e 10 mg, induz efetivamente o sono. A qualidade e a manutenção (número de despertares e duração de sono), entretanto, não é diferente das do placebo. Em doses de 20 mg, induz efetivamente o sono e aumenta sua duração, podendo ocorrer, porém, leve comprometimento da psicomotricidade ainda no dia seguinte.

te.⁴ A diminuição do tempo para o início do sono persiste mesmo depois da quarta semana de uso. Também não é observado o desenvolvimento de tolerância em 4 semanas.^{1,3} Não são alterados a arquitetura e o tempo total do sono com a continuação do uso até 12 meses.¹ Não induz ansiedade diurna, e a ocorrência de sintomas de abstinência é semelhante à observada com o uso de placebo.^{1,3}

Não foram observados sintomas de rebote significativos em estudos de 4 semanas de duração, sendo observada insônia de rebote discreta em um estudo de 2 semanas de duração³.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Liga-se seletivamente ao receptor central tipo-1 localizado na subunidade α do complexo receptor GABA A, tendo um perfil de afinidade e especificidade aos receptores diferente dos benzodiazepínicos.⁷ O mecanismo de ação não é totalmente elucidado; supõe-se que o zaleplom seja classificado como um agonista total dos receptores benzodiazepínicos. Seus efeitos são antagonizados pelo flumazenil.⁸ A modulação dos canais de cloro no complexo receptor GABA A parece ser responsável pelas propriedades ansiolítica, de relaxante muscular e anticonvulsivante da droga.^{11,12} A baixa afinidade e a ligação preferencial de zaleplom ao sítio tipo-1 do complexo receptor GABA A também podem contribuir para a baixa incidência de efeitos colaterais e de dependência.^{1,2,3}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: cefaléia, astenia, sonolência, vertigens, mialgia.

Menos comuns: dor abdominal, dispepsia, náuseas, dor no corpo, amnésia, despersonalização, hipoestesia, parestesia, alucinações, alterações eletrocardiográficas.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia crônica e transitória.¹

Obs.: Aprovado pelo FDA para o manejo da insônia em curto prazo.



INTOXICAÇÃO

Em situações de intoxicação, podem ocorrer diferentes graus de depressão do SNC. Em casos leves, os sintomas são sonolência, confusão mental e letargia; em casos mais sérios, ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória (raramente) coma e (muito raramente) óbito. Em casos de intoxicação, devem ser adotadas condutas de suporte e sintomáticas gerais, além de lavagem gástrica imediata se for o caso. Estudos em animais mostram que o flumazenil é antagonista do zaleplom. Administrar soluções intravenosas se necessário. Deve-se monitorizar respiração, pulso, pressão arterial e adotar condutas de suporte gerais. Considerar a hipótese de ingestão de vários medicamentos.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A segurança não está estabelecida.

Lactação

Não é recomendado que seja utilizado durante a amamentação.

Crianças

A eficácia e a tolerabilidade não foram estabelecidas em crianças.

Idosos

Seguro nas doses de 5 e 10 mg.⁹



LABORATÓRIO

Não foram observadas alterações clinicamente importantes nos resultados de exames laboratoriais.



PRECAUÇÕES

1. Estudos clínicos com testes psicométricos demonstraram prejuízo mínimo da função psicomotora, cognitiva ou de memória no momento do pico dos níveis plasmáticos e nenhum prejuízo 2 ou mais horas após a administração. Em um estudo, não foi observada amnésia anterógrada 3 a 4 horas após a administração, nenhuma sedação residual du-

rante o dia, sendo que os pacientes foram capazes de realizar suas atividades mesmo se acordados 2 horas após a administração da droga. Porém, em doses de 20 mg, prejudicou o funcionamento psicomotor e a memória imediatamente após a administração. No dia seguinte, os efeitos não foram observados. O perfil de resposta de zaleplon parece ser melhor que o de outros agentes com os quais foi comparado.⁷ O indivíduo deve evitar operar máquinas ou dirigir automóveis imediatamente (i.e., uma a duas horas) após a ingestão da droga.

2. Retirada/abstinência: em 5% dos pacientes, pode ocorrer cefaléia por ocasião da retirada, embora esse efeito tenha ocorrido também nos pacientes que fizeram uso de placebo nos ensaios clínicos.
3. Não se observou nenhuma evidência de síndrome de abstinência em estudos clínicos de até 1 ano de duração.¹⁰

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Data on File, Medical Affairs, Wyeth-Ayerst Global Pharmaceuticals.
2. Patty I, Danjou P, Fruncillo R et al, Lack of residual effects with zaleplon compared with zolpidem after administration 5 to 12 hours before awakening. Presented at the 21st Congress Collegium Internationale Neuropsychologicum (CINP), Glasow, Scotland, 12-16 July 1998.
3. Vermeeren A, Danjou PE, O'Hanlon JF, residual effects of evening and middle-of-the-night administration of zaleplon 10 mg and 20 mg on memory and actual driving performance. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 13: S98-S 107, 1998.
4. Dooley M, Plosker GL; Zaleplon: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2000 Aug; 60 (2): 413-45.
5. Vanover KE, Mangano RM, Barrett JE, CL 284,846, a novel sedative-hypnotic: Evaluation of its metabolites for pharmacological activity in vitro and in vivo. *Drug Dev Res* 33: 39-45, 1994.Repetido
6. Renwick AB, Mistry H, Ball SE et al, Metabolism of zaleplon by human hepatic microsomal cytochrome P450 isoforms. *Xenobiotica* 28: 337-348, 1998.
7. Israel A, Kramer JA, Safety of Zaleplon in the treatment of Insomnia, *The Annuals of Pharmacotherapy*, Vol 36: 852-859, 2002.
8. Noguchi H, Kitazumi K, Mori M, Shiba T, Binding and neuropharmacological profile of zaleplon, a novel nonbenzodiazepine sedative/hypnotic, *European Journal of Pharmacology*, 434: 21-28, 2002.
9. Walsh JK, Fry J, Richardson GS, Scharf MB, Vogel GW, Short-Term Efficacy of Zaleplon in Older Patients with Chronic Insomnia, *Clin Drug Invest*, 1000: Sep: 20 (3): 143 – 149.
10. Scharf M. The safety of long-term treatment of insomnia with zaleplon (abstract). *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (suppl 5): S360-1.
11. Beer B, Clody DE, Mangango R et al, A review of the preclinical development of zaleplon, a non-benzodiazepine hypnotic for the treatment of insomnia. *CNS Drug Rev* 3: 207-224, 1977.
12. Sanger DJ, Morel E, Perrault G, Comparison of the pharmacological profiles of the hypnotic drugs, zaleplon and zolpidem. *Eur J Pharmacol* 313: 35-42, 1996.



ZIPRASIDONA

GEODON® (Lab. Pfizer)

- Caixa com 14, 30 e 50 cápsulas de 40 mg;
- caixa com 30 cápsulas de 80 mg;
- caixa com uma ampola de 1mL(20 mg/mL).



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A ziprasidona é um antipsicótico atípico do grupo dos benzisoxazólicos, como a risperidona.¹ Trata-se de uma piperazina benzisotiazólica, com eficácia adicional sobre sintomas negativos.²

Após a administração oral de doses múltiplas de ziprasidona com alimentos, os picos de concentração sérica ocorreram tipicamente de 6 a 8 horas após a dose, com meia-vida de 6 a 7 horas. A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 20 mg é de 60%. A ziprasidona apresenta uma taxa de ligação às proteínas plasmáticas maior que 99%. A posologia de 2 vezes ao dia, geralmente alcança o estado de equilíbrio sérico em 3 dias.²

A ziprasidona é amplamente metabolizada pelo fígado; após administração oral; apenas uma pequena quantidade (inferior a 1%) é excretada na urina como fármaco inalterado. A metabolização ocorre pelo citocromo P450 3A4. Aproximadamente 20% da dose é excretada na urina, e aproximadamente 66%, nas fezes. Não há diferenças clinicamente significativas na farmacocinética (doses) da ziprasidona quanto a etnias, sexo e idades diferentes.² É bem-tolerada e apresenta uma baixa frequência de sintomas adversos motores extrapiramidais, cognitivos e endócrinos.³

A eficácia da ziprasidona foi comprovada no tratamento da esquizofrenia, em doses de até 160 mg/dia – no episódio agudo –, e doses de 80 a 120 mg/dia – no período de manutenção.^{4,5} No transcurso esquizoafetivo, doses de 60 a 120 mg/dia foram suficientes para a boa resposta terapêutica dos pacientes.⁵ No manejo da agitação psicomotora em pacientes psicóticos, doses de 20 a 40

mg/dia foram capazes de controlar tais casos.⁶ Entretanto, em uma recente metanálise, a ziprasidona foi considerada menos efetiva que a risperidona, a olanzapina, a amisulprida e a clozapina.⁷

Para administrá-la, inicia-se com 20 mg 2 vezes ao dia. A dose média recomendada é de 80 mg/dia, podendo alcançar a dose usual máxima de 160 mg/dia – que poderia ser administrada já no terceiro dia; porém, recomenda-se aumentar a dose com um intervalo mínimo de 2 dias.⁷ Alguns estudos sustentam que a efetividade superior ao placebo ocorre somente a partir de doses de 120 mg/dia.³ A dose de 160 mg/dia tem similaridade à de 15 mg/dia de haloperidol.⁸ Doses de até 200 mg/dia, por período curto de tempo já foram utilizadas.⁷ Por ser extremamente lipofílica, a ziprasidona deve ser administrada durante as refeições (os alimentos duplicam a taxa de absorção). Cimetidina e suspensões antiácidas à base de hidróxidos de alumínio e magnésio não alteram a absorção.⁷ Recomenda-se que a dose diária seja dividida e administrada em 2 vezes.

A dose média da ziprasidona intramuscular é de 10 a 20 mg/dia. Prescreve-se 10 mg a cada 2 horas ou 20 mg a cada 4 horas até o máximo de 40 mg/dia. Essa apresentação não foi avaliada em idosos. Ainda não há estudos que estabeleçam a co-administração entre o medicamento intramuscular e o medicamento administrado por via oral.^{2,3,7}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A ziprasidona possui alta afinidade pelos receptores de dopamina tipo 2 (D2) e afinidade substancialmente maior pelos receptores de serotonina tipo 2A (5HT_{2A}). Ela antagoniza esses receptores. Sugere-se que a atividade antipsicótica seja mediada, em parte, por meio dessa combinação de atividades antagonistas. Paralelamente, ela é um potente agonista dos receptores 5HT_{1A} (atividade compartilhada com a clozapina). A ziprasidona também interage com os receptores de serotonina 5HT_{2C} e 5HT_{1D}, com afinidade igual ou maior à sua afinidade pelo receptor D2. Ela tem afinidade baixa a moderada pelos receptores de serotonina e de norepinefrina – inibindo discretamente a recaptação de ambas as substâncias –, e demonstra afinidade baixa a moderada pelos receptores histamínicos H-1 (ganho de peso e sedação praticamente ausentes) e receptores α 1

(disfunção sexual e hipotensão discretas), com afinidade mínima pelos receptores muscarínicos M-1 (dano cognitivo, constipação e boca seca insignificantes).^{1,3,7}

A moderada inibição na recaptação de serotonina e de noradrenalina, atividade compartilhada com antidepressivos, seria a responsável pela eficácia contra os sintomas negativos, de humor e de ansiedade na esquizofrenia e em outras doenças mentais.^{1,3} Paradoxalmente, essa mesma atividade seria a provável indutora de sintomas hipomaniacos/maníacos em alguns pacientes.⁹



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: astenia, cefaléia, constipação intestinal, dispepsia, náusea, problemas respiratórios (principalmente coriza), *rash* cutâneo, sintomas extrapiramidais e sonolência.

Menos comuns: alteração da tireóide, boca seca, arritmia, aumento de prolactina (curta duração, dose-dependente), aumento de transaminases hepáticas (sem consequências clínicas), convulsões, crises oculogíras, diarreia, disfagia, dor abdominal, ereção prolongada e dolorosa (priapismo), febre, ganho de peso (menor probabilidade de ganho de peso entre os antipsicóticos atípicos), hipertensão, hipotensão postural, insônia, mialgia, prolongamento do intervalo QTc, síndrome gripal, síndrome neuroléptica maligna, tontura, tosse, visão alterada.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- esquizofrenia (no episódio agudo e na manutenção);^{4,5}
- transtorno esquizoafetivo;⁵
- agitação psicomotora.⁶

Evidências incompletas:

- esquizofrenia com predominância de sintomas negativos ou co-morbidade com síndromes ansiosas¹⁰;
- episódio maníaco do transtorno bipolar;¹¹
- outros transtornos durante os quais ocorram sintomas psicóticos;²
- retardo mental, incluindo autismo, com alterações comportamentais;^{12,13}

- substituição de outro antipsicótico que teria causado aumento de peso clinicamente significativo ou diabetes melito¹.

Obs.: Não há dados que indiquem que a ziprasidona seja eficaz para pacientes refratários aos demais medicamentos.



CONTRA-INDICAÇÕES

- Hipersensibilidade à ziprasidona;²
- prolongamento do intervalo QT, incluindo síndrome do QT longo (superior a 500 ms);
- pacientes com infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca descompensada e arritmias cardíacas que necessitem de tratamento com fármacos antiarrítmicos classes I e III (associação com taquicardia ventricular – *torsade de pointes*)².



INTOXICAÇÃO

A experiência de superdose com ziprasidona é limitada. Na maior superdose relatada, um paciente apresentou sedação, fala indistinta e hipertensão transitória (200/95 mmHg) após ingestão confirmada de 3.240 mg de ziprasidona. O intervalo QTc máximo observado foi de 478 ms, 6 horas após a ingestão. Não foram observadas alterações clinicamente significativas no ritmo ou nas funções cardíacas, e o paciente teve alta médica após 24 horas. Não há antídoto específico para a ziprasidona.²

Em casos de superdosagem aguda, deve-se estabelecer e manter uma via aérea e garantir ventilação e oxigenação adequadas. Deve-se considerar a lavagem gástrica (após entubação, se o paciente estiver inconsciente) e a administração de carvão ativado, associado a um laxante. A possibilidade de obnubilação, convulsões ou reação distônica da cabeça e pescoço após superdosagem pode levar ao risco de aspiração por vômito induzido. Deve-se iniciar imediatamente a monitorização cardiovascular, incluindo monitorização eletrocardiográfica contínua para detectar possíveis arritmias.

Devido ao fato de a ziprasidona estar altamente ligada às proteínas, é improvável que a hemodiálise seja benéfica no tratamento de superdosagem.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não há estudos conclusivos em relação ao uso no período gestacional. Este medicamento não é recomendado durante a gravidez. As pacientes devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo adequado. Categoria “C” do FDA/EUA.

Lactação

Não se sabe se a ziprasidona é excretada no leite materno. O uso do medicamento durante o período de amamentação não é recomendado. As pacientes devem ser advertidas a não amamentar se estiverem em uso da medicação.²

Crianças

A ziprasidona já está sendo estudada em crianças, através de solução oral, porém em nosso meio não há essa apresentação. As doses são similares às preconizadas aos adultos.^{3,12}

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em pacientes idosos (65 anos ou mais).²



LABORATÓRIO

Dosagem de eletrólitos (em especial, magnésio e potássio) na avaliação inicial. Em pacientes em uso de diuréticos, a dosagem de eletrólitos deve ser periódica.²

Em nosso meio não há dosagem sérica de ziprasidona.



PRECAUÇÕES

1. Pacientes que dirigem ou operam máquinas devem ser orientados quanto aos possíveis efeitos sedativos.
2. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.²
3. Em pacientes com insuficiência hepática de grau leve a moderado, doses menores podem ser consideradas. Uma vez que não há experiência clínica em pacientes com insuficiência hepática grave, a ziprasidona deve ser utilizada com cautela nesse grupo de pacientes.²

4. Não é necessário ajuste de dose em pacientes fumantes.²
5. Atentar para alterações hidreletrolíticas (principalmente, hipopotassemia e hipomagnese-mia), bradicardia e doença cardíaca congênita, que podem potencializar arritmias e alterações do intervalo QT. Se sintomas como palpitação, tontura, dispnéia e/ou cansaço surgirem, deve-se realizar uma avaliação cardiológica.
6. Há um risco discreto de convulsões em indivíduos com mais de 65 anos, com história de doença convulsiva ou doença de Alzheimer.²
7. Evitar exposição a calor extremo, exercício extenuante ou desidratação (devido a possíveis alterações do mecanismo de regulação da temperatura, secundárias ao uso de antipsicóticos – fisiopatologia da síndrome neuro-léptica maligna).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frota LH, Bueno JR, Silva JF. Risperidona, amisulprida, quetiapina e ziprasidona: comentários finais ao protocolo do Ministério da Saúde para antipsicóticos atípicos de segunda geração. *J Bras Psiquiatr* 2001; 50 (9-10): 337-362.
2. Geodon (Ziprasidona cloridrato) – Monografia. Laboratório Pfizer.
3. Caley CF, Cooper CK. Ziprasidone: the fifth atypical antipsychotic. *Ann Pharmacother* 2002; 36 (5): 839-51.
4. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY; ZEUS Study Group. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (5): 207-15.
5. Gunasekara NS, Spencer CM, Keating GM. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* 2002; 62 (8): 1217-51.
6. Daniel DG, Potkin SG, Reeves KR, Swift RH, Harrigan EP. Intramuscular (IM) ziprasidone 20 mg is effective in reducing acute agitation associated with psychosis: a double-blind, randomized trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155 (2): 128-34.
7. Davis JM, Chen N, Glick ID. A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics. *Arch Gen Psych* 2003; 60: 553-564.
8. Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (6): 516-23.
9. Baldassano CF, Ballas C, Datto SM, Kim D, Littman L, O'Reardon J, Rynn MA. Ziprasidone-associated mania: a case series and review of the mechanism. *Bipolar Disord* 2003; 5 (1): 72-5.
10. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003; 30; 349 (18):1738-49.
11. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K; Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160 (4): 741-8.
12. McDougall CJ, Kem DL, Posey DJ. Case series: use of ziprasidone for maladaptive symptoms in youths with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41 (8): 921-7.
13. Cohen S, Fitzgerald B, Okos A, Khan S, Khan A. Weight, lipids, glucose, and behavioral measures with ziprasidone treatment in a population with mental retardation. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (1): 60-2.



ZOLPIDEM

HEMITARTARATO DE ZOLPIDEM (Lab. Hexal)

- Caixas com 10 e 20 comprimidos de 10 mg.

LIORAM (Lab. Schering-Plough)

- Caixas com 10 e 20 comprimidos de 10 mg de zolpidem.

STILNOX (Lab. Sanofi-Synthelabo)

- Caixas com 20 comprimidos de 10 mg revestidos e sulcados de hemitartrato de zolpidem.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O zolpidem é uma droga indutora do sono, de curta ação, pertencente ao grupo das imidazopiridinas, distinguindo-se quimicamente tanto dos BDZs como da zopiclona. Foi lançado na França em 1988 e, nos Estados Unidos, em 1993. Como os benzodiazepínicos, atua no complexo GABA-BDZ, embora não seja ele mesmo, um BDZ. É uma droga fortemente sedativa (hipnótica), com muito pouca ação ansiolítica, miorelaxante e anticonvulsivante.

É rapidamente absorvido por via oral e, em indivíduos saudáveis, o pico plasmático é atingido entre 0,5 a 2,6 horas após a ingestão de uma dose de 20 mg. A meia-vida é de aproximadamente 1,5 a 3,2 horas em indivíduos com função hepática normal. Esse valor pode aumentar em até 2 vezes em indivíduos cirróticos ou idosos, condições nas quais é necessário um ajuste da dose. Em crianças o *clearance* é 3 vezes maior do que em jovens adultos. E parece que não existem diferenças importantes em relação aos parâmetros farmacocinéticos entre os vários grupos raciais. Liga-se às proteínas plasmáticas em 92%. É excretado principalmente na urina (56%) e nas fezes (37%). Não induz o metabolismo hepático. É eliminado quase que inteiramente por transformação em meta-

bólitos inativos no fígado, pelo mecanismo de oxidação dos grupos metil, nos anéis fenil e imidazopiridina, em ácidos carboxílicos. É biotransformado pela enzima CYP3A4. É prudente a redução de doses em pacientes com doença renal ou hepática.¹⁻³

A administração do zolpidem junto com a ingestão de alimentos provoca diminuição e atraso na sua absorção, resultando em níveis plasmáticos e em picos séricos de concentração plasmática diminuídos. Para evitar esse efeito, o zolpidem não deve ser administrado até 2 horas após a ingestão de alimentos. Deve ser ingerido, de preferência, imediatamente antes de deitar.

A co-administração de haloperidol, cimetidina, ranitidina, clorpromazina, warfarin, digoxina ou flumazenil não alteram a farmacocinética do zolpidem; o flumazenil, previsivelmente antagoniza seus efeitos hipnóticos. O estado de alerta tende a ser reduzido com o uso associado da cimetidina. Voluntários tratados com imipramina e zolpidem desenvolveram amnésia anterógrada.¹⁻³

A eficácia do zolpidem foi bem-establishada na indução e na manutenção do sono em adultos. É utilizado no tratamento da insônia aguda, como a insônia crônica, com eficácia semelhante à dos BDZs.^{4,5} No tratamento da insônia aguda, a duração do tratamento deve ser a mais breve possível, não devendo exceder 4 semanas, incluindo o período de possível redução da dose. Para insônia ocasional (p.ex., durante viagens): tratamento de 2 a 5 dias; para insônia transitória (p.ex., durante a ocorrência de um incidente sério, hospitalização): 2 a 3 semanas. No tratamento da insônia crônica, tem sido demonstrado que o uso durante apenas 5 dias da semana tem efeito semelhante ao do uso diário contínuo.⁶ A dose usual para pessoas adultas é de 1 comprimido de 10 mg ao deitar, devendo ser adaptada individualmente. Em pessoas idosas, o tratamento deve ser iniciado com meio comprimido (5 mg) à noite e a dose total, em princípio, não deve exceder 1 comprimido de 10 mg/dia. Pode ocorrer um rebote da insônia 24 horas após a retirada.

A interrupção do tratamento pode ser abrupta. Embora raros, foram descritos casos de tolerância e dependência que, em princípio, ocorrem em menos de 1% dos casos.⁷ Por esse motivo, é possível que ocorram sintomas de abstinência ou de rebote da insônia nas primeiras noites após a retirada. Recomenda-se que ela seja feita de forma progressiva, com doses decrescentes durante vários dias, em caso de uso prolongado. As reações

de retirada são semelhantes às que ocorrem com os BDZs. Parece não ocorrer insônia de rebote depois do uso por períodos curtos.



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

Possui alta afinidade (atividade agonista específica) pelos receptores centrais tipo BZD1 (subclasse w1) e muito pouca afinidade pelos receptores BZD2. Em estudos com animais, foi observado que o zolpidem desloca os BZDs de seus receptores específicos, o que foi notado em humanos apenas em receptores centrais e não em periféricos. Tem, portanto, pouca afinidade pelos receptores BDZ periféricos. Essas propriedades farmacodinâmicas são consistentes com sua eficácia como hipnótico e com a ausência de efeitos miorelaxantes. Encurta o tempo para o aparecimento do sono, reduz o número de despertares noturnos e aumenta a duração total do sono. Não interfere na estrutura normal do sono e interfere pouco na memória e na psicomotricidade. Prolonga o estágio II do sono, bem como os estágios de sono profundo (III, IV). Na dose recomendada, não possui efeitos sobre a duração total do sono paradoxal (fase REM). Não foram observadas tolerância e insônia de rebote. Seus efeitos podem ser prevenidos ou revertidos por um antagonista dos receptores benzodiazepínicos, o flumazenil.



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: amnésia anterógrada, ataxia, diarreia, diminuição dos reflexos e da performance psicomotora, fadiga, hipotensão, sonolência, tonturas.

Menos comuns: abstinência, agitação noturna, alucinações hipnagógicas, cefaléia, confusão, déficit de atenção e de memória, diarreia, dor abdominal, excitação, náuseas, pesadelos, prurido, rash cutâneo, sonambulismo, vertigens, vômitos.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- tratamento da insônia;^{5,6}
- na pré-anestesia.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

- *Myastenia gravis*;
- insuficiência respiratória grave.



INTOXICAÇÃO

Dados atuais mostram que, com doses altas, ocorrem somente problemas de consciência leves e transitórios, sem depressão cardiorrespiratória. O prognóstico é benigno quando não há associação com outras drogas psicotrópicas.

Um estudo relatou 344 casos de intoxicação pelo zolpidem, dos quais em apenas 105 casos os sintomas poderiam ser atribuídos exclusivamente ao zolpidem. A metade dos pacientes, na verdade, haviam ingerido outras drogas ou álcool. As doses ingeridas variaram de 10 a 1.400 mg. Sinais de intoxicação foram observados em dois terços dos pacientes. Os sintomas mais comuns foram tonturas (n=89), coma (n=4); parada respiratória (n=1). Ocorreram óbitos, mas nenhum deles pôde ser atribuído exclusivamente ao zolpidem.⁹

Em casos de superdose, as medidas a serem tomadas incluem transferência para um centro especializado, observação dos parâmetros cardiorrespiratórios e medidas de suporte. Devida à rápida absorção, a lavagem gástrica ou provocação dos vômitos, geralmente é ineficaz. Pode-se utilizar ainda carvão ativado.¹⁰



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

Não existem estudos utilizando o zolpidem durante a gravidez em humanos. Portanto, seu uso deve ser evitado durante esse período.

Lactação

Não deve ser utilizado por mães que estejam amamentando, pois é excretado no leite.

Crianças

Não utilizar em crianças com menos de 15 anos. Têm sido relatados casos de intoxicação acidental em crianças, com ingestão de até 150 mg, eventualmente sem maiores consequências. Os sintomas duraram de 60 minutos até 10 horas. Na maioria dos casos, provocar o vômito é contra-

indicado devido ao rápido início das ações sobre o sistema nervoso central. Medidas de suporte e observação até os sintomas desaparecerem, administração de xarope de ipeca, lavagem gástrica com carvão ativado ou apenas carvão ativado quando foram ingeridas doses maiores geralmente são suficientes.¹⁰

Idosos

Em pacientes idosos, em princípio, devem ser utilizadas doses menores, não ultrapassando 10 mg/dia.



LABORATÓRIO

Não há informações sobre possíveis interferências em exames laboratoriais. Sua dosagem não é usada de rotina.



PRECAUÇÕES

1. Os pacientes devem ser alertados, primariamente, de que a duração do tratamento é limitada, não devendo ultrapassar 4 semanas. Os estudos disponíveis até o momento não indicam a existência de insônia de rebote sob condições normais de uso. Contudo, a experiência ainda é restrita.
2. Pode causar dependência após uso prolongado.
3. A possibilidade de amnésia anterógrada dose-dependente não pode ser excluída, em particular quando o sono é interrompido (despertar precoce devido a um fator externo) ou quando o ato de deitar-se é retardado após a tomada do produto.
4. O consumo de bebidas alcoólicas é desaconselhável durante o tratamento. Pacientes alcoolistas tendem a desenvolver tolerância e dependência. Um estudo mostrou que o álcool associado ao zolpidem aumentou os escores de sedação/intoxicação e de disforia/medo, não alterando os escores de euforia/bem-estar, concluindo os autores que o potencial de abuso do zolpidem é pequeno, não sendo aumentado pelo consumo de álcool.¹¹
5. A associação com BZDs é arriscada e desnecessária, aumentando a possibilidade de dependência farmacológica.
6. Em pacientes com *myastenia gravis*, o emprego da droga só pode ser efetuado sob rigorosa vigilância médica em função de um possí-

vel aumento da fadiga muscular. Também em pacientes com insuficiência respiratória grave, deve ser usado com bastante controle.

7. Pode ser necessária uma redução na dose em pacientes com insuficiência hepática, insuficiência renal e em idosos.
8. Pacientes que dirigem ou operam máquinas perigosas devem ser alertados sobre a possibilidade de risco de sonolência com o uso da droga.
9. Cabe salientar que o tratamento da insônia crônica somente deve ser instituído após consulta a um especialista. É importante salientar que, na maioria das vezes, a insônia é sintoma de outro transtorno que deve ser identificado e tratado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Langtry HD, Benfield P. Zolpidem. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 40 (2): 291-313.
2. Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29 (3): 142-53.
3. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von Moltke LL, Ehrenberg BL, Harrel L, Corbett K, Counihan M, Graf JA, Darwish M, Mertzanis P, Martin PT, Cevallos WH, Shader RI. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64 (5): 553-61.
4. Berlin I, Warot D Hergueta T, e cols. Comparison of the effects of zolpidem and triazolam on memory functions, psychomotor performances, and postural sway in healthy subjects. *J. Clin. Psychopharmacol* 1993; 13: 100-106.
5. Nowell PD, Mazundar S, Buysse DJ e cols. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia. *JAMA* 1997; 278: 2170-2177.
6. Hajak G, Cluydts R, Declerck A, Estivill SE, Middleton A, Sonka K, Uden M. Continuous versus non-nightly use of zolpidem in chronic insomnia: results of a large-scale, double-blind, randomized, outpatient study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17 (1): 9-17.
7. Ravishankar A, Carnwath T. Zolpidem tolerance and dependence-two cases. *J. Psychopharmacology* 1998; 12: 103-104.
8. Morgan PJ, Chapados R, Chung FF, e cols. Evaluation of zolpidem, triazolam and placebo as hypnotic drugs the night before surgery. *J Clin Anaesth* 1997; 9: 97-102.
9. Garnier R, Guerault E, Muzard D, Azoyan P, Chaumet-Riffaud AE, Efthymiou ML. Acute zolpidem poisoning-analysis of 344 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32 (4): 391-404.
10. Kurta DL, Myers LB, Krenzelok EP. Zolpidem (Ambien): a pediatric case series. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35 (5): 453-7.
11. Wilkinson CJ. The abuse potential of zolpidem administered alone and with alcohol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998; 60 (1): 193-202.



ZOPICLONA

IMOVANE (Lab. Aventis Pharma)

- Estojos com 20 comprimidos de 7,5 mg.

NEUROLIL (Lab. Sigma Pharma)

- Caixas com 20 comprimidos sulcados de 7,5 mg.

ZOPICLONA (Lab. Apotex)

- Caixas com 20 comprimidos de 7,5 mg.

ZOPICLONA (Lab. Germed)

- Caixas com 20 comprimidos de 7,5 mg.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

A zopiclona é um derivado da ciclopirlolona. Sua absorção é rápida após administração por via oral. Apresenta meia-vida de eliminação curta (5 a 6 horas). O pico de ação é atingido 15 minutos após a ingestão. A dose média é de 7,5 mg.¹⁻³ A zopiclona é metabolizada pelo CYP3A4. Indutores potentes dessa enzima, como a carbamazepina, a rifampicina e a fenitoína podem reduzir seus níveis séricos e, conseqüentemente, seus seu efeito hipnótico, e inibidores potentes como o itracozol podem elevar seus níveis séricos e, conseqüentemente, seus efeitos.

Vários estudos confirmaram a eficácia da zopiclona no tratamento da insônia.^{4,5} Iniciar com doses de 3,75 mg à noite em insônias leves, em idosos e em pacientes com insuficiência hepática. Em casos mais graves, pode-se usar até 15 mg/dia, apesar de não provocar mais alterações no padrão de sono que a dose de 7,5 mg. Entretanto, doses diárias de 10 mg ou superiores comprometem significativamente a *performance* psicomotora no dia seguinte até 10 a 13 horas após a ingestão.^{6,7}



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

A zopiclona é uma droga farmacologicamente semelhante aos benzodiazepínicos. Provavelmente interaja com o complexo receptor GABA em um sítio alternativo ao dos benzodiazepínicos. Atribui-se a isso propriedades da droga, como a de praticamente não causar dependência física e a de causar menos sintomas residuais durante a vi-

gília, apesar de alguns estudos indicarem a presença de insônia de rebote após a suspensão, sonolência como efeito colateral, além de algum grau de comprometimento no desempenho psicomotor especialmente com doses acima de 10 mg. Em geral, não provoca distúrbios de memória de curto prazo após o despertar.

É um hipnótico que produz redução da fase de latência do sono, encurtamento da fase I e prolongamento do início do primeiro período de sono REM. Aumenta também as fases de sono profundo (III e IV).



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: boca seca, cefaléia, gosto amargo, sedação.

Menos comuns: amnésia retrógrada, dificuldade para acordar, dor epigástrica, insônia de rebote, náuseas, pesadelos, tonturas.



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- insônia.^{4,5}

Evidências incompletas:

- insônia no pré-operatório.⁸



CONTRA-INDICAÇÕES

Relativas

- Glaucoma;
- drogadição;
- insuficiência respiratória ou DBPOC;
- miastenia gravis;
- crianças menores que 15 anos.



INTOXICAÇÃO

A intoxicação aguda é rara e, usualmente, está associada à ingestão de outros agentes, como álcool, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos. Os sintomas incluem sonolência, ataxia, diminuição dos reflexos, letargia e confusão, podendo evoluir até o coma.

Manejo

- Monitorar a respiração, o pulso e a pressão sanguínea.
- Adotar medidas de suporte gerais (hidratação parenteral e permeabilidade de vias aéreas).
- Realizar esvaziamento gástrico se a ingestão for muito recente.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez

A zopiclona deve ser evitada no primeiro trimestre de gravidez, pois não existem estudos que garantam seu uso seguro em gestantes. Alguns recém-nascidos mostram letargia e alterações eletroencefalográficas quando as mães estão usando altas doses de BZDs por ocasião do parto e ao final da gravidez. Supõe-se que o mesmo possa ocorrer com o uso da zopiclona.

Lactação

É excretada no leite, podendo produzir sonolência, apatia e letargia nos bebês. Se houver necessidade do uso prolongado da zopiclona em doses altas, sugerir a descontinuação do aleitamento natural.⁹

Crianças

As crianças, em geral, são como os idosos, mais sensíveis aos efeitos colaterais da zopiclona devido à metabolização mais lenta (2 a 5 vezes). Também é comum a ocorrência de excitação paradoxal, especialmente em crianças hipercinéticas.

Idosos

A metabolização da zopiclona é aproximadamente 2 vezes mais lenta em idosos. Como possui meia-vida curta, pode ser uma das drogas de escolha em idosos. É bem-tolerada em pacientes geriátricos, nos quais se revelou eficaz para a insônia e com poucos efeitos colaterais. Provavelmente 7,5 mg sejam a melhor dose para pacientes geriátricos.¹⁰



LABORATÓRIO

Não é utilizada dosagem de níveis séricos na prática clínica.



PRECAUÇÕES

1. Estudos mostram que efeitos residuais como o comprometimento da *performance* podem

persistir por pelo menos 13 horas após a ingestão do medicamento,⁶ e que o comprometimento psicomotor, da atenção e da memória, provocados por uma dose de 7,5 mg de zopiclona, podem ser maiores que os provocados por níveis séricos de álcool de 0,030 dL/mL.⁷ Recomenda-se que o paciente evite dirigir na manhã seguinte à ingestão do medicamento; caso necessite dirigir, fazê-lo com cuidados redobrados.

2. Deve-se evitar o uso associado de álcool, o qual potencializa os efeitos sedativos.
3. Alcoolistas, usuários de drogas e portadores de transtornos graves de personalidade tendem a abusar dos benzodiazepínicos. Evitar prescrevê-los a tais pacientes.
4. O uso deve ser, sempre que possível, breve e intermitente, suspendendo-se o medicamento assim que houver alívio de sintomas.
5. Pode agravar quadros de insuficiência respiratória.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Musch B, Maillard F. Zopiclone, the third generation hypnotic: a clinical overview. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5: 147-158.
2. Fernandez C, Martin C, Gimenez F e cols. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 431-441.
3. Noble S, Langtry HD, Lamb HM. Zopiclone: An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 1998; 55: 277-302.
4. Ngen CC, Hassan R A. double-blind placebo-controlled trial of zopiclone 7,5 mg and temazepam 20 mg in insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 (3): 165-171.
5. Hajak G, Clarenbach P, Fischer W e cols. Zopiclone improves sleep quality and daytime well-being in insomniac patients: comparison with triazolam, flunitrazepam and placebo. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9: 251-261.
6. Lader M. Rebound insomnia and newer hypnotics. *Psychopharmacology* 1992; 108: 248-255.
7. Vermeeren A, Riedel WJ, van Boxtel MP, Darwish M, Paty I, Patat A Differential residual effects of zaleplon and zopiclone on actual driving: a comparison with a low dose of alcohol. *Sleep* 2002; 25 (2): 224-31.
8. Whitehead C, Sanders L, Appadurai I, Power I, Rosen M, Robinson J. Zopiclone as a preoperative night hypnotic: a double-blind comparison with temazepam and placebo. *Br J Anaesth* 1994; 72 (4): 443-6.
9. Matheson I, Sande HÁ, Gaillot J. The excretion of zopiclone into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: (2) 267-271.
10. Elie R, Frenay M, Le Morvan P e Cols. Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. *Int Clin Psychopharmacol* 1990 (5): 39-46.



ZUCLOPENTIXOL

CLOPIXOL ACUPHASE (Lab. Lundbeck Brasil Ltda.)

- Ampolas de 1 mL com 50 mg/mL de solução injetável de acetato de zuclopentixol.

CLOPIXOL COMPRIMIDOS (Lab. Lundbeck Brasil Ltda.)

- Caixas com 20 comprimidos de 10 mg de dicloridrato de zuclopentixol;
- caixas com 20 comprimidos de 25 mg de dicloridrato de zuclopentixol.

CLOPIXOL DEPOT (Lab. Lundbeck Brasil Ltda.)

- Ampolas de 1 mL com 200 mg/mL de solução injetável de decanoato de zuclopentixol.



FARMACOCINÉTICA E MODO DE USAR

O zuclopentixol é um antipsicótico pertencente à classe dos tioxantenos. É comercializado nas formas orais e injetáveis de liberação semiprolongada (acetato de zuclopentixol) e prolongada (decanoato de zuclopentixol).¹

Após a administração da forma oral, atinge uma concentração plasmática eficaz em 4 horas e possui uma meia-vida de 20 horas. Essa meia-vida permite a utilização em dose única diária. É metabolizado no fígado e eliminado na urina e nas fezes. A biodisponibilidade após administração por via oral fica em torno de 44%. As doses variam de 10 a 75 mg/dia em tomada única diária. Usualmente inicia-se com 10 a 20 mg e aumenta-se 10 a 20 mg a cada 2 a 3 dias. Em idosos, usam-se doses menores, geralmente até 20 mg/dia.¹

O acetato de zuclopentixol atinge concentrações plasmáticas eficazes em 2 a 4 horas após a administração IM e mantém níveis séricos estáveis por 2 a 3 dias. Esse perfil farmacocinético permite que seja administrada uma dose a cada 3 dias.

O zuclopentixol foi comprovadamente eficaz em reduzir os sintomas psicóticos positivos em episódios agudos de esquizofrenia (alucinações, delírios)³⁻⁵ com eficácia similar aos demais antipsicóticos atípicos, podendo ser, portanto, uma opção inicial nesses quadros.³⁻⁵ Foi ainda eficaz no tratamento de psicose breves,⁴ reduzindo os sintomas de agressividade e os distúrbios de comportamento em crianças com retardo mental, na dose oral de 5 a 20 mg/dia,^{6,7} e no tratamento da agressivi-

dade em idosos utilizado em doses orais de 5 a 20 mg à noite.⁸

As doses usuais dessa forma da droga variam de 50 a 150 mg a cada 3 dias. É um tratamento para a fase aguda, não devendo ser administrado por mais que 2 semanas.¹

O decanoato de zuclopentixol é o tratamento para longo prazo, administrado a cada 2 a 4 semanas, na dose de 200 a 400 mg, atingindo a concentração sérica em torno de 3 a 7 dias, possuindo meia-vida de 19 dias.¹

É metabolizado pela CYP2D6 e não apresenta metabólitos ativos. Possui ligação plasmática de 98 a 99%.¹



FARMACODINÂMICA E MECANISMOS DE AÇÃO

O zuclopentixol é uma antagonista dopaminérgica D1 e D2; em menor grau, bloqueia os receptores D4. Bloqueia ainda os receptores 5-HT2 e α 1-adrenérgicos, em menor intensidade, os receptores H1 e, menos ainda, os colinérgicos e α 2-adrenérgicos.^{1,2}



REAÇÕES ADVERSAS E EFEITOS COLATERAIS

Mais comuns: astenia, boca seca, depressão, diminuição da concentração, insônia, parkinsonismo (tremores, hipertonia, acatisia), sedação, sonolência.^{1,2}

Menos comuns: agitação, aumento ou diminuição de peso, alteração transitória de enzimas hepáticas, alucinações, amenorréia, amnésia, anorexia, ansiedade, cefaléia, constipação, convulsões, crises oculógiras, discinesia tardia, disfunções sexuais, distonias, galactorréia, ganho de peso, ginecomastia, hiperprolactinemia, hipotensão ortostática, náuseas, parkinsonismo, pigmentação lenticular, priapismo, pruridos, reações cutâneas, reação de fotossensibilidade, seborréia, sialorréia, síndrome neuroléptica maligna, sonhos anormais, sudorese, taquicardia, visão borrada, vômitos.^{1,2}



INDICAÇÕES

Evidências consistentes de eficácia:

- episódios agudos de esquizofrenia;³⁻⁵
- psicoses breves;⁴

- agressividade e distúrbios de comportamento em crianças com retardo mental, na dose oral de 5 a 20 mg/dia;^{6,7}
- agressividade em idosos.⁸

Evidências incompletas:

- dificuldades de aprendizado em crianças e adolescentes com retardo mental.⁹



CONTRA-INDICAÇÕES

- Quadros de intoxicação aguda por álcool, barbitúricos ou opiáceos.
- Insuficiência hepática grave.
- Discrasias sangüíneas.
- Feocromocitoma.



INTOXICAÇÃO

A superdose pode acarretar síndrome parkinsoniana grave, sedação excessiva, convulsões, diminuição de pressão arterial, choque, hipo ou hipertermia e coma. O tratamento é sintomático e de suporte. Lavagem gástrica e carvão ativado devem ser considerados. Não deve ser usada adrenalina pela possibilidade de hipotensão. Se ocorrerem convulsões, usar diazepam.



SITUAÇÕES ESPECIAIS

Gravidez e lactação

O zuclopentixol não deve ser administrado durante a gravidez, pois inexistem estudos que garantam sua segurança. Os recém-nascidos de mães tratadas com zuclopentixol podem apresentar sinais de intoxicação como letargia, tremores e hiperexcitabilidade e baixo índice de Apgar.

Os níveis no leite materno alcançam cerca de um terço dos níveis séricos. As crianças amamentadas aparentemente não foram afetadas pelo zuclopentixol contido no leite materno.

Crianças e adolescentes

Um estudo aberto com pacientes entre 5 e 18 anos com retardo mental mostrou que o zuclopentixol foi eficaz e seguro.⁶

Idosos

Em idosos, deve-se ter cautela devido ao risco de sensibilidade aumentada à droga. É prudente di-

minuir a dose e ficar atento para a possibilidade de sonolência e quedas. As doses usuais nessa faixa etária variam de 2 a 6 mg/dia por via oral. Entretanto, no tratamento de quadros de agressividade em idosos, foi utilizado em doses orais de 5 a 20 mg à noite.⁸



LABORATÓRIO

Lembrar que essa droga pode causar aumento transitório de enzimas hepáticas. Postula-se que apresente relação linear dose-efeito; todavia, não se recomenda dosagem de níveis séricos.



PRECAUÇÕES

1. Em epiléticos, deve-se monitorar a droga, pois diminui o limiar convulsivante.
2. Suspender a dose em caso de hipertermia ou suspeita de síndrome neuroléptica.
3. As formas de acetato e decanoato podem ser administradas conjuntamente, inclusive na mesma seringa se o veículo de ambas for oleoso. Os volumes que excederem 4 mL devem ser distribuídos entre 2 locais de injeção.
4. Pode modificar a resposta da insulina à glicose, havendo necessidade de ajuste terapêutico em pacientes diabéticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Clopixol Zuclopentixol. Monografia do produto. Laboratório Lundbeck.
2. Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical handbook of psychotropic drugs, 6 ed. revisada, Hogrefe & Huber Publishers, Toronto, Canadá, 1996.
3. Fenton M, Coutinho ES, Campbell C. Zuclopentixol acetate in the treatment of acute schizophrenia and similar serious mental illnesses. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000525.
4. Baastrup PC, Alhfors UG, Bjerkenstedt L e cols. A controlled nordic multicentric study of zuclopentixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopentixol in the treatment of acute psychosis. Acta Psychiatrica Scand 1987; 5: 99-107.
5. Chouinard, G.; Safadi, G.; Beauclair, L. A double-blind controlled study of intramuscular zuclopentixol acetate and liquid oral haloperidol in the treatment of schizophrenic patients with acute exacerbation. J Clin Psychopharmacology 1994; 14: 377-384.
6. Spivak B, Mozes T, Mester R, Kodelik M, Weizman A. Zuclopentixol treatment of behavioral disturbances in mentally retarded children and adolescents: an open-label study. J Child Adolesc Psychopharmacol 2001; 11 (3): 279-84
7. Singh I, Owino WJE. A double-blind comparison of zuclopentixol tablets with placebo in the treatment of mentally handicapped inpatients with behavioural disorders. J Intellect Disabil Res 1992; 36: 541-49.
8. Harenko A et al. Zuclopentixol and thioridazine in the treatment of aggressive, elderly patients: a double-blind, controlled, multicentre study. Int J Geriatr Psych 1992; 7: 369-375.
9. Malt UF, Nystad R, Bache T, Noren O, Sjaastad M, Solberg KO, Tonseth S, Zachariassen P, Maehlum E. Effectiveness of zuclopentixol compared with haloperidol in the treatment of behavioural disturbances in learning disabled patients. Br J Psychiatry 1995; 166: 374-377.