

A importância do sono e ritmos circadianos no tratamento **da depressão**

“Doutor, **APESAR** de dormir um
pouco melhor, meu **SONO** ainda
não é reparador”



Ouçã também o podcast
com o Dr. Márcio Zanini.





Dr. Márcio Zanini – CRM/SP: 144.013

- Médico com título de especialista em Psiquiatria e em Medicina do Sono pela Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP)
- Mestre em Ciências | Psiquiatria e Psicologia Médica pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
- Preceptor e professor de Psicofarmacologia da Residência Médica em Psiquiatria do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE)

O sono normal

O sono é o momento em que funções fisiológicas, indispensáveis à vida, acontecem. O sono normal em humanos é dividido em duas fases: sono REM (movimento rápido dos olhos) e sono não REM (NREM). A fase NREM subdivide-se nos estágios N1, N2 e N3, que têm relação com a profundidade do sono. As fases NREM-REM alternam-se ao longo da noite em ciclos de aproximadamente 90 minutos, que se repetem de quatro a seis vezes, dependendo do tempo total de sono. Em condições normais, os humanos iniciam o sono no estágio N1, que representa a transição da vigília para o início do sono, dura apenas alguns minutos e está associado a um baixo limiar de despertar. Na sequência, há a evolução para o estágio N2, que representa um sono de profundidade intermediária. Finalmente, temos o estágio N3, um sono profundo, também chamado “sono de ondas lentas”. O primeiro episódio de sono REM normalmente ocorre depois do estágio N3 e é caracterizado por atonia muscular e movimentos rápidos dos olhos. Padrões eletroencefalográficos e fisiológicos servem para diferenciar as fases e estágios do sono¹.

Além de desempenhar funções fisiológicas indispensáveis ao correto funcionamento do organismo, como produção de hormônios (os do crescimento e os sexuais, por exemplo), incremento da resposta imune, modulação da atividade inflamatória e remoção de resíduos tóxicos do sistema nervoso central, o sono também tem importante papel no processamento emocional e na modulação das funções cognitivas¹⁴. Cara Tomaso e colaboradores⁵ conduziram uma metanálise de estudos que avaliaram o efeito da privação do sono no humor, nas emoções e na regulação emocional; os resultados evidenciaram que o sono insuficiente aumentou a intensidade dos afetos negativos, reduziu os afetos positivos e prejudicou o gerenciamento adaptativo das emoções.

Sono e depressão

A relação bidirecional entre sono e depressão é conhecida, amplamente descrita na literatura e observada na prática clínica. Além de fazer parte dos critérios diagnósticos da depressão⁶, a insônia é um valioso parâmetro de seguimento, visto que, nos pacientes com depressão, os sintomas de insônia estão associados à maior gravidade, à menor resposta ao tratamento, a pensamentos suicidas e a um risco maior de recaídas⁷⁻⁹. Estudos populacionais indicam que cerca de um terço dos adultos apresenta algum sintoma de insônia, e que 6% a 10% preenchem critérios diagnósticos para o transtorno de insônia. Entre os indivíduos com insônia, 40% a 50% têm algum transtorno mental comórbido⁶.

Um dos desafios para entender a inter-relação entre sono e depressão é o fato de que, além da depressão ter a insônia como sintoma, a insônia também é um importante fator de risco para a depressão.

Amostras clínicas descrevem que até 90% dos pacientes com diagnóstico de depressão apresentam alguma queixa relacionada ao sono, como dificuldades para iniciar, despertares ao longo da noite, sono não reparador e sonolência diurna^{7,8}. A insônia crônica aumenta em mais de duas vezes (risco relativo [RR] 2,27; intervalo de confiança [IC] 95%: 1,89–2,71) o risco de depressão, conforme corroborou uma metanálise conduzida por Li e colaboradores¹⁰ que englobou 34 estudos de coorte prospectivos, com um total de 172 mil indivíduos.

Estudos com exames de polissonografia (PSG) que compararam pacientes deprimidos não medicados com controles saudáveis demonstraram que aqueles com depressão apresentaram aumento na latência do sono, despertaram mais vezes ao longo da noite, passaram mais tempo na cama e tiveram a eficiência do sono reduzida. Os estágios do sono também foram alterados nos indivíduos deprimidos, com aumento dos estágios N1 e N2, redução do estágio N3 e alterações na estrutura do sono REM – diminuição da latência e elevações da densidade e da quantidade total ao longo da noite¹¹.

Algumas vias neuroquímicas fundamentais para a transição e sustentação dos estados de sono e vigília estão envolvidas nos transtornos do humor. A depressão é o resultado da combinação de fatores genéticos e ambientais, que desencadeiam disfunções nos sistemas neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina e dopamina)¹². O sistema monoaminérgico, em conjunto com os sistemas histaminérgico, orexinérgico e acetilcolinérgico, faz parte do sistema ativador reticular ascendente (SARA), que é a estrutura cerebral responsável pela ativação e sustentação do estado de vigília¹³. Nos indivíduos que sofrem de insônia, o SARA se mantém excessivamente ativo à noite, sustentando o estado de hipervigilância, incompatível com um sono adequado¹³.

Os pacientes deprimidos usualmente apresentam um estado de excitações cognitiva, emocional e física que, assim como a insônia, está associado à hiperatividade do SARA. Outra alteração compartilhada pela depressão e a insônia é a conectividade ineficiente do circuito que envolve a amígdala e o córtex cingulado anterior, os quais, além de serem algumas das vias envolvidas no humor depressivo, também têm relação com as modificações características na estrutura do sono REM. Os indivíduos deprimidos, caracteristicamente, têm uma capacidade reduzida para implementar estratégias eficientes de enfrentamento aos estressores, traço compartilhado pelos insones crônicos; a hipotividade do córtex pré-frontal dorsolateral é a responsável por essa deficiência^{7,14}.

Alterações dos ritmos circadianos são usuais na depressão. O ritmo circadiano é o relógio biológico que regula as atividades diárias do organismo no período de 24 horas. Ele oferece uma estrutura temporal para nossa biologia funcionar efetivamente, ditando o ritmo de praticamente todas as oscilações que acontecem no nosso corpo: temperatura corporal, pressão arterial, níveis de hormônios, produção de urina e frequência cardíaca. O ritmo circadiano fornece uma orientação ao organismo em relação à melhor hora do dia para determinadas atividades, como dormir, comer e trabalhar¹⁵. Na comparação com adultos jovens saudáveis, os pacientes com depressão apresentam distúrbios dos ritmos circadianos, como atraso de fase do sono, prejuízo na redução da temperatura corporal durante o sono, diminuição do pico noturno de melatonina e manutenção de níveis elevados de cortisol ao longo das 24 horas do dia¹⁶.

Existe um ritmo circadiano endógeno do afeto negativo que atinge o pico durante a noite, e o sono tem efeito protetor sobre tais afetos, reduzindo a sua intensidade. Pacientes com atraso de fase do sono tendem a apresentar sintomas depressivos mais graves, menor resposta aos medicamentos antidepressivos (ADs) e maior risco de suicídio. Indivíduos de cronotipo vespertino ou noturno têm maior risco de desenvolver depressão em comparação aos matutinos⁷.

Diante das evidências que estabelecem uma relação direta entre sono e depressão, é fundamental que, no manejo do paciente deprimido, as alterações do sono e o reestabelecimento dos ritmos circadianos recebam a mesma atenção que o humor.⁷⁻⁹

Uma anamnese detalhada é ainda a principal via de acesso para a avaliação do sono, mas, em alguns casos, métodos adicionais são necessários. O diário de sono e questionários como o Índice de Gravidade de Insônia (ISI) ou o Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) são os instrumentos mais utilizados¹. A PSG é o exame de escolha para a investigação de distúrbios respiratórios do sono e é considerada padrão-ouro para a avaliação do sono em contextos de pesquisa, mas não é recomendada como rotina para o diagnóstico e o seguimento da insônia na prática clínica¹.

No manejo do paciente deprimido, o uso de medicações que incrementem o sono e os ritmos circadianos é medida crucial para o sucesso terapêutico. Entre os tratamentos atualmente disponíveis no mercado nacional, o brexpiprazol, um agente antipsicótico de segunda geração, modulador dos sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos, aprovado como adjuvante ao tratamento com ADs, demonstra ações benéficas sobre o sono. O brexpiprazol tem potente ação agonista parcial nos receptores 5HT_{1A} e D₂, atividade antagonista nos receptores 5HT_{2A}, α_{1B}-noradrenérgico, α_{2C}-noradrenérgico, além de afinidade moderada aos receptores H₁¹⁸.

Krystal e colaboradores¹⁹ conduziram um estudo exploratório, com doses flexíveis de brexpiprazol em 44 pacientes, com idades entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) (DSM IV-TR), que apresentaram resposta insatisfatória ao tratamento com ADs. O objetivo dos pesquisadores foi explorar os efeitos do brexpiprazol no padrão do sono, como adjuvante ao tratamento com AD, em pacientes deprimidos com queixas relacionadas ao sono. O estudo teve três fases: na primeira, foi realizado o tratamento aberto

com o AD atual por duas semanas; na segunda, o tratamento adjuvante aberto com brexpiprazol (2 mg a 3 mg/dia, sendo 3 mg a dose-alvo), por oito semanas; na terceira fase, houve um período de acompanhamento de quatro semanas. Foram incluídos no estudo pacientes que preencheram os seguintes critérios¹⁹:

1. Pacientes com TDM (de acordo com os critérios do DSM-IV-TR) em um episódio depressivo atual (confirmado pela Minientrevista Internacional Neuropsiquiátrica) por pelo menos dez semanas e com resposta insatisfatória ao AD em uso (avaliada pelo Questionário de Resposta ao Tratamento AD do Hospital Geral de Massachusetts [ATRO]);
2. Pontuação total na Escala de Classificação da Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) > 18, com uma melhora < 25%, em comparação com a triagem;
3. Pontuação na Impressão Clínica Global, de gravidade da doença (CGI-S), ≥ 3;
4. Perturbação do sono (dificuldades em iniciar e manter o sono, despertar precoce e sono não reparador) definida pela pontuação do Índice de Gravidade de Insônia [ISI] ≥ 8;
5. Alterações no exame de PSG em duas noites diferentes, com latência do sono maior que 15 minutos e eficiência do sono inferior a 85% nas duas noites do exame.

Os pacientes receberam brexpiprazol adjuvante ao AD na dose-alvo de 3 mg/dia, por oito semanas. O sono foi analisado a partir da PSG e de questionários: Diário de Consenso de Sono avaliado pelo paciente pela manhã (CSD-M); Escala de Sonolência Epworth (ESS); dentre outras¹⁹. Dos 44 pacientes selecionados, 41 concluíram as oito semanas de estudo. Destes, 68,2% eram mulheres, e a média de idade da amostra foi de 44,4 anos. Todos os pacientes tinham uma média duração do episódio depressivo atual de 12,9 meses, e média do número de episódios durante a vida de 5,5. Nesse estudo, houve melhora dos sintomas depressivos em pacientes com TDM e insônia tratados com dose flexível de brexpiprazol (dose-alvo: 3 mg/dia) administrado como adjuvante a um AD. Além disso, houve melhora em vários parâmetros-chave do sono, como tempo total de sono, tempo de vigília após o início do sono, latência do início do sono e eficiência do sono, avaliados por PSG ou CSD-M (**Tabela 1**). Alterações no padrão de sono também se refletiram na redução média no ISI geral (diminuição de 9,2 pontos [47%])¹⁹.

Tabela 1. Medidas iniciais da qualidade do sono e da mudança do início até a semana 8¹⁹

	Início		Mudança do início para a semana 8 AD + brexpiprazol 2 - 3 mg		
	n	Média (SE)	n	Média (SE)	95% IC
PSG (AVALIAÇÃO OBJETIVA)					
Latência ao sono persistente, min.	43	54,5 (3,5)	40	-24,9* (4,8)	-34,3, -15,5
Eficiência do sono, %	44	70,5 (1,8)	41	10,4* (1,7)	7,1, 13,7
Tempo total de sono, min.	44	338,2 (8,7)	41	49,0* (8,2)	32,9, 65,1
Latência de início de sono, min.	43	37,8 (2,6)	40	-19,7* (3,8)	-27,1, -12,3
Tempo de vigília após o início do sono, min.	43	88,4 (5,9)	40	-26,4* (6,1)	-38,4, -14,4
Número de despertares	43	11,8 (0,6)	40	0,06 (0,8)	-1,5, 1,6
CSD - M (AVALIAÇÃO PELO PACIENTE)					
Eficiência do sono, %	31	60,9	21	15,4* (2,7)	9,9, 20,9
Tempo total de sono, min.	32	324,6	21	84,5* (16,0)	51,7, 117,3
Latência de sono, min.	32	79,3	21	-42,6* (7,7)	-58,5, -26,7
Tempo de vigília após o início do sono, min.	31	148,8	21	-48,0* (22,3)	-93,7, -2,4
Número de despertares	32	2,7	21	-0,7* (0,3)	-1,3, 0,0

*p<0,05; **CSD-M** = Diário de Consenso de Sono avaliado pelo paciente pela manhã, **PSG** = polissonografia, **AD** = antidepressivo, **SE** = erro-padrão, **min** = minuto, **n** = número de pacientes, **IC** = intervalo de confiança.

A melhora do padrão de sono dos pacientes foi relacionada a um incremento na funcionalidade diurna, com aumento do nível de alerta e melhora da capacidade de concentração¹⁹.

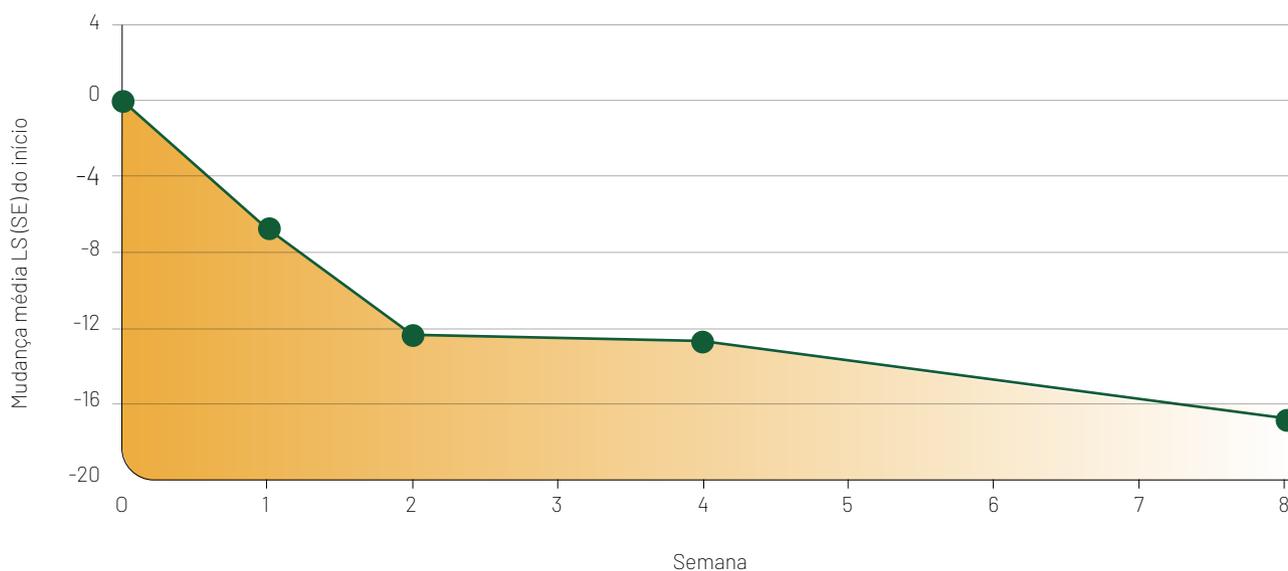
O tratamento com brexpiprazol adjuvante ao AD mostrou mudança no ritmo circadiano, com redução no distúrbio do ritmo biológico.

Em um segundo estudo, derivado do trabalho acima descrito, Krystal e colaboradores²⁰ investigaram os efeitos do brexpiprazol adjunto ao AD, sobre os parâmetros cronobiológicos em pacientes com depressão maior, que não responderam ao tratamento com ADs e que apresentavam distúrbios do sono. As medidas de desfecho incluíram os níveis de cortisol e melatonina (que foram avaliadas somente em 9 pacientes dos 44 incluídos no primeiro estudo), e a avaliação de ritmos biológicos, pela escala de BRIAN (*Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry*). A escala BRIAN, ainda sem validação para o Português, é um questionário utilizado para avaliação dos ritmos biológicos em pacientes neuropsiquiátricos²¹ e é um instrumento utilizado para a avaliação dos distúrbios do sono e do ritmo, com foco nos principais problemas vivenciados pelos doentes mentais. É composta por 18 itens, cada um pontuado de 1 (sem dificuldades) a 4 (dificuldades graves), abrangendo os quatro domínios do sono, atividades, ritmo social e padrão alimentar²¹.

Após oito semanas de tratamento com brexpiprazol adjuvante ao AD, foi observada mudança no ritmo circadiano, com redução no distúrbio do ritmo biológico, medida pela escala BRIAN (**Figura 1**). Outro achado relevante do estudo foi o realinhamento circadiano nos níveis de cortisol e melatonina, que se correlacionou de forma estatisticamente significativa com a melhora dos sintomas depressivos (MADRS) e do sono (ISI). Não podem ser estabelecidas conclusões definitivas a respeito da influência direta do brexpiprazol sobre a ritmicidade circadiana, visto que esse desfecho pode ter relação com a remissão da sintomatologia depressiva. A falta de um grupo controle e o desenho aberto também impedem conclusões, de forma que esses resultados devem ser considerados preliminares e precisam ser replicados em uma amostra maior e mais diversificada²⁰.

Hipoteticamente, o brexpiprazol está relacionado à melhora do sono e à regularização de ritmos pelas suas ações sobre os receptores sinápticos α_{1B} , $5-HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$ e $5-HT_7$ ²³.

Figura 1. Mudança média LS na pontuação total da BRIAN do início até a semana 8²⁰



BRIAN = *Biological Rhythm Interview of Assessment in Neuropsychiatry*, **LS** = mínimos quadrados, **SE** = erro-padrão.

De uma perspectiva farmacológica, o brexpiprazol pode ser capaz de melhorar o sono independentemente de seu efeito antidepressivo; no entanto são necessários ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos, com amostras significativas, para a confirmação de tal hipótese^{19,20}.

Caso clínico

Identificação: L. I. R., 35 anos, sexo masculino, médico, casado, pai de dois filhos.

Queixa principal: “falta de ânimo e insônia”.

História da doença atual: paciente refere que há aproximadamente seis meses tem se sentido desanimado, tanto para o trabalho quanto para questões relacionadas à vida pessoal. Diz não ter paciência com os pacientes durante a consulta, fica facilmente cansado, perdeu o interesse por leitura de artigos científicos e tem se considerado um médico pouco capaz. Com frequência se pega pensando que é incompetente, que não tem condições de atender os pacientes, e fica se questionando sobre decisões passadas. Tem medo de não conseguir mais sustentar a família. Parou de praticar atividades físicas, em casa não sente mais prazer em ficar com os filhos, está desinteressado por sexo e procura ficar sozinho a maior parte do tempo. Vem recusando convites de amigos e, quando se reúne com algum grupo para socializar, fica com pressa de ir para casa. Apesar do desânimo, pensa muito, o tempo todo, e não consegue se desligar de preocupações que percebe excessivas e desproporcionais à realidade. Mesmo cansado, tem dificuldade para iniciar e manter o sono. Quando deita para dormir, não consegue parar de pensar e tem a sensação de que praticamente não dorme durante uma noite inteira. Está indo para a cama cada vez mais tarde. Acorda se sentindo cansado e fica sonolento o dia todo, precisando tirar pequenos cochilos para conseguir dar conta da rotina.

Nega episódios depressivos anteriores ou eventos sugestivos de mania, ou hipomania.

Não consome bebidas alcoólicas, não fuma e não faz uso de drogas ilícitas.

Quando está se sentindo muito cansado devido às noites seguidas de insônia, faz uso de um comprimido de zolpidem sublingual 5 mg, que ajuda no início, mas não na manutenção do sono.

História médica: nega ser portador de doenças clínicas. Passou a ganhar peso com a interrupção das atividades físicas. Não faz uso atual de medicamentos.

Hipótese diagnóstica: episódio depressivo moderado (CID 10 F32.1)

Conduta: venlafaxina até a dose de 150 mg ao dia, com progressão gradual. Trazodona 50 mg, uma hora antes de deitar.

Seguimento: paciente retorna após quatro semanas tomando 150 mg de venlafaxina e 50 mg de trazodona. Refere se sentir um pouco melhor, com mais disposição, reduções dos pensamentos autodepreciativos e da ansiedade, além de alguma melhora no sono. Está mais produtivo e autoconfiante, no entanto considera que ainda se preocupa em demasia e mantém ideias persistentes de incapacidade. Apesar de dormir um pouco melhor, o sono ainda é fragmentado

por alguns despertares e, ao despertar pela manhã, sente que o sono não foi totalmente restaurador, mantendo alguma sonolência ao longo do dia.

Tolerou bem os medicamentos.

Orientei ajustes da venlafaxina para 225 mg e da trazodona para 100 mg.

Na reavaliação após 30 dias, paciente relatava melhora do ânimo, apesar de não ter retomado completamente a funcionalidade. Dormia a noite toda, mas sentiu sonolência residual com o aumento da trazodona para 100 mg e ainda se queixava de certa ansiedade e persistência das preocupações.

Foi orientado a manter a venlafaxina na dose de 225 mg, com redução da trazodona para 50 mg e inserção do brexpiprazol inicialmente na dose de 0,5 mg, com progressão até 2 mg, à noite.

Paciente retornou com remissão do quadro, referindo estar se sentindo “normal”, já que havia retomado a prática de atividades físicas, estava mais confiante e seguro no trabalho, voltou a sentir prazer de estar com amigos e o sono estava normalizado, considerado reparador, sem sonolência diurna.

Discussão

O caso apresentado traz um paciente em primeiro episódio depressivo, com sintomas ansiosos e insônia, que respondeu parcialmente ao uso do AD venlafaxina na dose de 225 mg e à associação com dose hipnótica de trazodona. Nesse caso, a potencialização com brexpiprazol foi escolhida não apenas pela eficácia similar à de outros antipsicóticos de segunda geração indicados para o tratamento adjuvante da depressão, mas também por características peculiares da molécula que, em conjunto, pareceram-me ideais para o paciente em questão. Além dos sintomas depressivos residuais, o paciente apresentava persistências de ansiedade e de preocupações ruminativas, sintomas que remiram após a associação do brexpiprazol, provavelmente por conta dos efeitos da molécula sobre os receptores α_{1B} e 5-HT_{1A}. Outro efeito desejado e atendido pela associação do brexpiprazol foi a normalização do ciclo sono-vigília, com melhora das queixas de insônia e retorno da funcionalidade diária, ocasionados por incremento no nível de alerta. Como descrito anteriormente, algumas características do brexpiprazol, como a ação sobre os receptores sinápticos α_{1B} , 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT₇, têm o potencial de melhorar o padrão de sono e resincronizar os ritmos circadianos, comumente alterados nos pacientes com depressão.^{18,22,23}

Conclusão

O manejo do paciente com depressão envolve não apenas a resolução dos sintomas de humor, mas a busca pela plena recuperação, com atenção aos sintomas residuais, que muitas vezes estão relacionados à recaídas e pior prognóstico. Entre os sintomas residuais da depressão, queixas relacionadas ao sono são as mais frequentes. O uso de técnicas farmacológicas e comportamentais, direcionadas ao restabelecimento dos ritmos circadianos, e a melhora do padrão de sono do paciente fazem parte das estratégias para um tratamento bem sucedido.

Referências Bibliográficas: 1. Kryger M, Roth T, Goistein CA, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine, 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022. 2. Siegel JM. Sleep function: an evolutionary perspective. *Lancet Neurol.* 2022 Oct;21(10):937-46. 3. Girardeau G, Lopes-Dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science.* 2021 Oct 29;374(6567):560-4. 4. Edge LC. The role of emotional brain processing during sleep in depression. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2010 Dec;17(10):857-61. 5. Tomaso CC, Johnson AB, Nelson TD. The effect of sleep deprivation and restriction on mood, emotion, and emotion regulation: three meta-analyses in one. *Sleep.* 2021 Jun 11;44(6):zsa289. 6. American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Porto Alegre, RS: Artmed Editora; 2014. 7. Vargas I, Perlis ML. Insomnia and depression: clinical associations and possible mechanistic links. *Curr Opin Psychol.* 2020 Aug;34:95-99. 8. Steiger A, Pawlowski M. Depression and Sleep. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 31;20(3):607. 9. Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med.* 2019 Apr;23(4):2324-32. 10. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2016 Nov 5;16(1):375. 11. Riemann D, Kronenberg L, Wulf K, Nissen C. Sleep, insomnia and depression. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):74-89. 12. Stahl SM. Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 5ª ed. Barueri, SP: Guanabara Koogan; 2022. 13. Buysse DJ, Germain A, Hall M, Monk TH, Nofzinger EA. A Neurobiological Model of Insomnia. *Drug Discov Today Dis Models.* 2011 Winter;8(4):129-37. 14. Pigeon WR, Perlis ML. Insomnia and depression: birds of a feather. *Int J Sleep Disord.* 2007;13(3):82-91. 15. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health. *J Clin Invest.* 2021 Oct 1;131(19):e148286. 16. Bunney BG, Li JZ, Walsh DM, Stein R, Vawter MP, Cartagena P, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2015 Feb;20(1):48-55. 17. Emens JS, Berman AM, Thosar SS, Butler MP, Roberts SA, Clemons NA, et al. Circadian rhythm in negative affect: Implications for mood disorders. *Psychiatry Res.* 2020 Nov;293:113337. 18. Maeda K, Sugino H, Akazawa H, Amada N, Shimada J, Futamura T, et al. Brexpiprazole I: in vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;350(3):589-604. 19. Krystal AD, Mittleman B, Meisels P, Baker RA. Effects of Adjunctive Brexpiprazole on Sleep Disturbances in Patients With Major Depressive Disorder: An Open-Label, Flexible-Dose, Exploratory Study. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2016;18(5). 20. Krystal AD, Mittleman B, Lindsten A, Baker RA. Chronobiologic parameter changes in patients with major depressive disorder and sleep disturbance treated with adjunctive brexpiprazole: An open-label, flexible-dose, exploratory study. *J Affect Disord.* 2021 Jan 1;278:288-95. 21. Giglio LM, Magalhães PV, Andrezza AC, Walz JC, Jakobson L, Rucci P, et al. Development and use of a biological rhythm interview. *J Affect Disord.* 2009 Nov;118(1-3):161-5. 22. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, et al. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 May 25;18(11):ppv060. 23. Stahl SM. Stahl Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2022.

Copyright© DDS Comunicação e Serviços Editoriais LTDA, 2023. Todos os direitos reservados. DDS296.

O texto desta publicação expressa a opinião do autor e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Lundbeck. Material destinado à classe médica.

Indexado na SIIC Data Bases/Promotion prospects

https://www.siicsalud.com/pdf/cc_dds296_011723.pdf



Tratamento adjuvante na depressão^{1*}

- ▶ 62% de redução na MADRS após 6 semanas²
- ▶ Melhora da funcionalidade³
- ▶ Baixa propensão a EAs sedativos e ativadores⁴
- ▶ Efeitos mínimos em lipídios, glicemia e prolactina, sem impacto clínico⁵

Versatilidade de apresentações e posologia simples:

1 cp/dia, com ou sem alimentos¹



*tratamento adjuvante ao antidepressivo no transtorno depressivo maior EAs = eventos adversos

Referências bibliográficas: 1- Bula para Profissionais de Saúde do medicamento REXULTI®. 2- Thase ME et al. J Clin Psychiatry. 2015b;76(9):1224-1231. 3- Hobart M et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2018c; doi: 10.1093/ijnp/ppy095. 4- Citrome L. J Clin Psychopharmacol. 2017;37(2):138-147. 5- Thase ME et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2019. 20:15, 1907-1916.

Contraindicação: Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes

Interação medicamentosa: Recomenda-se o ajuste da dose em metabolizadores pobres CYP2D6

APRESENTAÇÕES: REXULTI® comprimidos revestidos de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg e 3 mg. **INDICAÇÃO:** O REXULTI® é indicado em pacientes adultos para tratamento adjuvante aos antidepressivos no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) em pacientes adultos e tratamento da esquizofrenia. **DOSAGEM:** Transtorno Depressivo Maior: A dose recomendada para o tratamento com o REXULTI® é de 2 mg/dia, tomada uma vez ao dia, sendo a dose máxima recomendada de 3 mg/dia. É sempre recomendado começar o tratamento com o REXULTI® com uma dose de 0,5 mg ou 1 mg/dia, administrada uma vez ao dia, e seguir com a titulação crescente da dose, com incrementos semanais de 0,5 ou 1 mg, de acordo com a resposta clínica e tolerabilidade de cada paciente, até chegar na dose alvo. **Esquizofrenia:** A dose inicial recomendada do brexpiprazol no tratamento de pacientes com esquizofrenia é de 1 mg uma vez ao dia nos dias 1 a 4. A faixa de dose-alvo recomendada é de 2 mg a 4 mg uma vez ao dia. Titular para 2 mg uma vez ao dia no Dia 5 até o Dia 7, e então para 4 mg no Dia 8 com base na resposta clínica e tolerabilidade do paciente. A dose diária recomendada máxima é 4 mg. **Tratamento de Manutenção:** A faixa de dose de manutenção recomendada é de 2 a 4 mg/dia. Reavaliar periodicamente para determinar a necessidade contínua para o tratamento de manutenção. **Populações especiais: Idosos:** A segurança e eficácia não são estabelecidas em pacientes com idade > 65 anos. **Crianças:** Segurança e eficácia não estão estabelecidas em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. **Insuficiência hepática:** Para pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (escala Child-Pugh >7), a dose máxima recomendada é de 2 mg/dia. **Insuficiência renal:** Para pacientes com insuficiência renal moderada, grave ou em fase terminal (depuração de creatinina CLcr <60 ml/minuto), a dose máxima recomendada é de 2 mg/dia. **Metabolizadores pobres CYP2D6:** Recomenda-se o ajuste da dose em metabolizadores pobres CYP2D6, uma vez que estes pacientes apresentam concentrações mais altas do brexpiprazol do que os metabolizadores normais CYP2D6. **Ajustes de dose devido a interações:** reduza para metade da dose recomendada se estiver em uso concomitante de inibidores fortes do CYP3A4 ou do CYP2D6. Reduza para um quarto da dose recomendada se estiver em uso concomitante de inibidores fortes a moderados do CYP2D6 com inibidores fortes a moderados do CYP3A4. Se inibidores/indutores do CYP3A4 ou inibidores do CYP2D6 forem retirados, pode ser necessário retornar à dose original de Brexpiprazol. Se apesar do ajuste da dose de brexpiprazol houver reações adversas, reavalie a necessidade do uso concomitante. **CONTRA-INDICAÇÕES:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** aumento da mortalidade em pacientes idosos com psicose relacionada a demência; pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens; reações adversas cerebrovasculares incluindo acidente vascular cerebral em pacientes com psicose relacionada a demência; síndrome neuroleptica maligna (relatado em associação com a administração de quaisquer fármacos antipsicóticos); discinesia tardia; alterações metabólicas como hiperglicemia e diabetes mellitus, dislipidemia, dislipidemia; compulsão por jogo e outros comportamentos compulsivos; leucopenia, neutropenia e agranulocitose; hipotensão ortostática e síncope; quedas; convulsões; regulação da temperatura corporal; disfagia; potencial de comprometimento cognitivo e motor; contém lactose. **FERTILIDADE, GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:** Não recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos ou durante a gravidez. Desconhecido se o brexpiprazol ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Decisão relativa à descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção de Brexpiprazol em relação ao benefício da amamentação para a criança e benefício da terapia para mulher deve ser feita. **REAÇÕES ADVERSAS:** Comum (> 1/100 a <1/10): visão turva, hipertensão, constipação, boca seca, dor de dente, espasmos musculares, fadiga, nasofaringite, infecção do trato urinário, aumento de peso, aumento da prolactina sérica, aumento do apetite, acatisia, tontura, sonolência, tremores, ansiedade, insônia, inquietação. Incomum (> 1/1.000 a <1/100): blefaroespasmos, palpitações, hipersecreção salivar, sudorese noturna, redução do cortisol sérico, aumento da aspartatoaminotransferase, tensão. **EXPERIÊNCIA PÓS-COMERCIALIZAÇÃO:** A Síndrome Neuroleptica Maligna foi relatada durante o período pós-comercialização com brexpiprazol, a frequência da reação adversa é desconhecida. **SUPERDOSE:** lavagem gástrica e tratamento com emético podem ser úteis imediatamente após overdose. Gerenciar sintomas com terapia de suporte mantendo vias aéreas, oxigenação e ventilação. Supervisão médica e monitoramento até o paciente se recuperar. Obter eletrocardiograma (se QT prolongamento presente instituir monitoramento cardíaco).

Fabricado por: Otsuka Pharmaceutical Co. – Tokushima – Japão. Embalado por: Elaiapharm – Valbonne – França. Importado e Distribuído por: Lundbeck Brasil Ltda. Reg. MS nº 1.0475.0053. Farm. Resp.: Michele Medeiros Rocha – CRF-RJ 9597. Central de Atendimento: 0800-282-4445. A bula completa do produto está disponível em: <http://https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.** Ref.: REG_00103135 v.9.0 / REG_00094287 v.9.0 / REG_00161294 v.4.0.

Lundbeck Brasil Ltda.
Rua Maxwell, 116 - Rio de Janeiro/RJ - CEP 20541-100

Ligue: 0800-2824445
CAL - Central de Atendimento Lundbeck