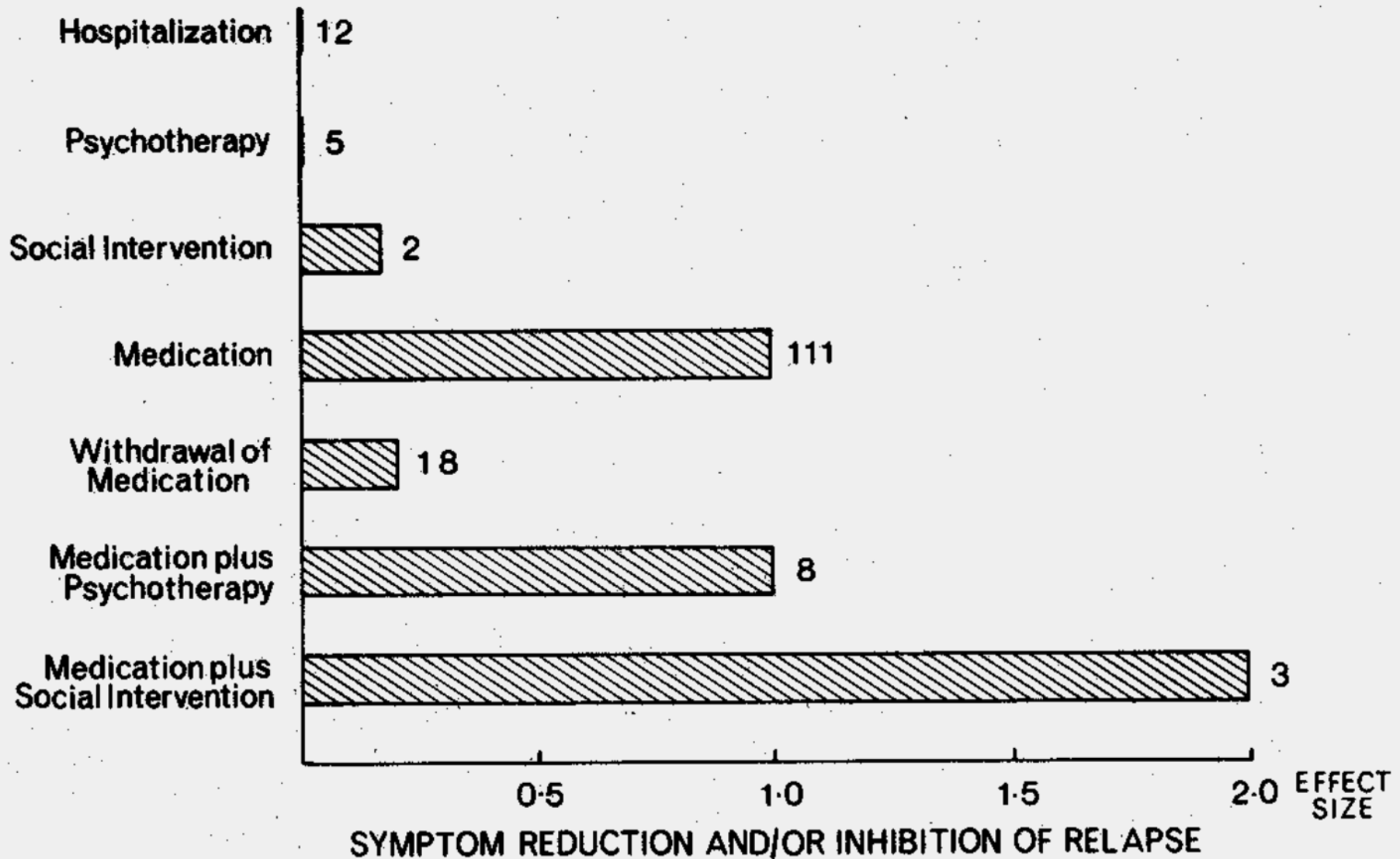
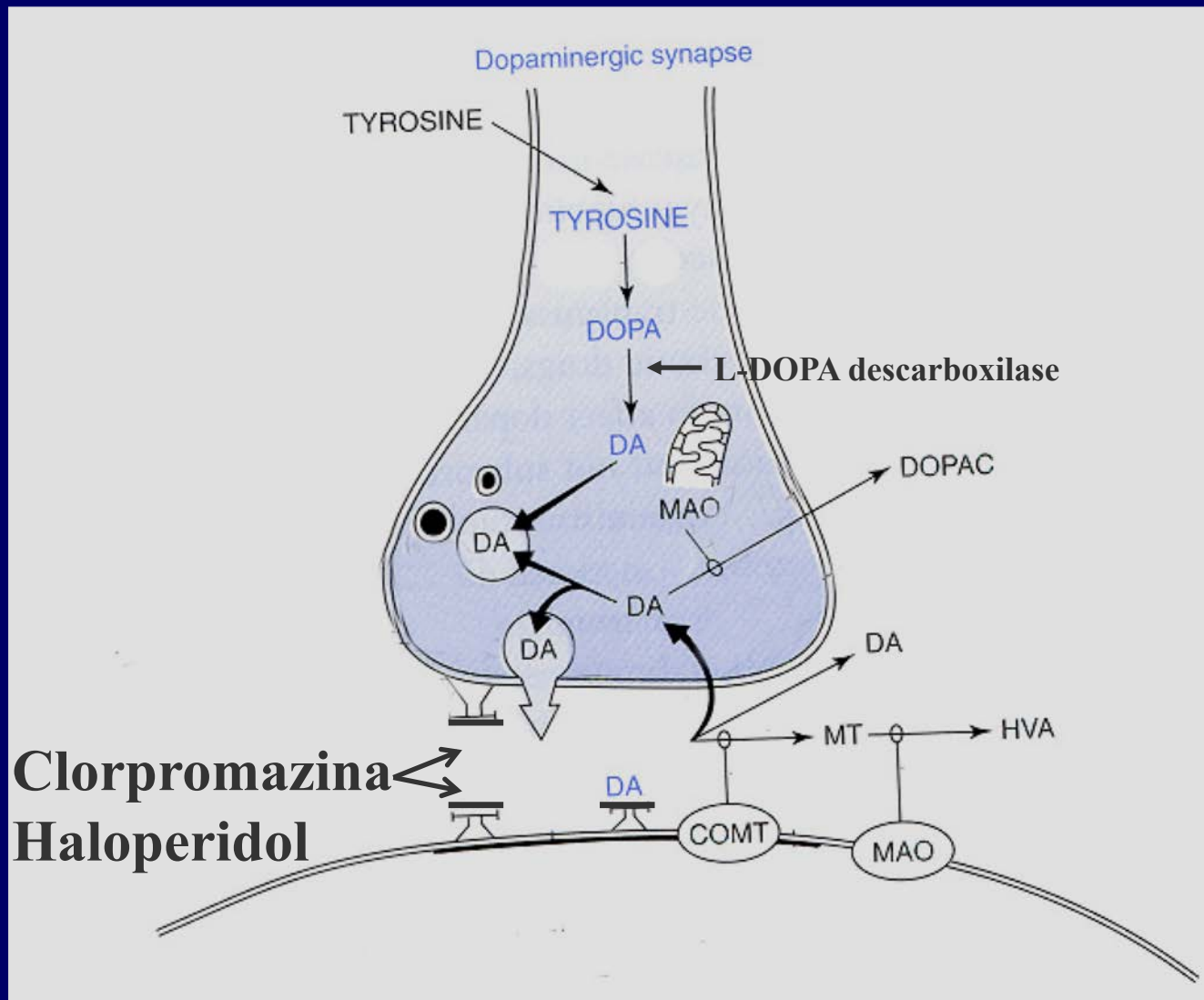


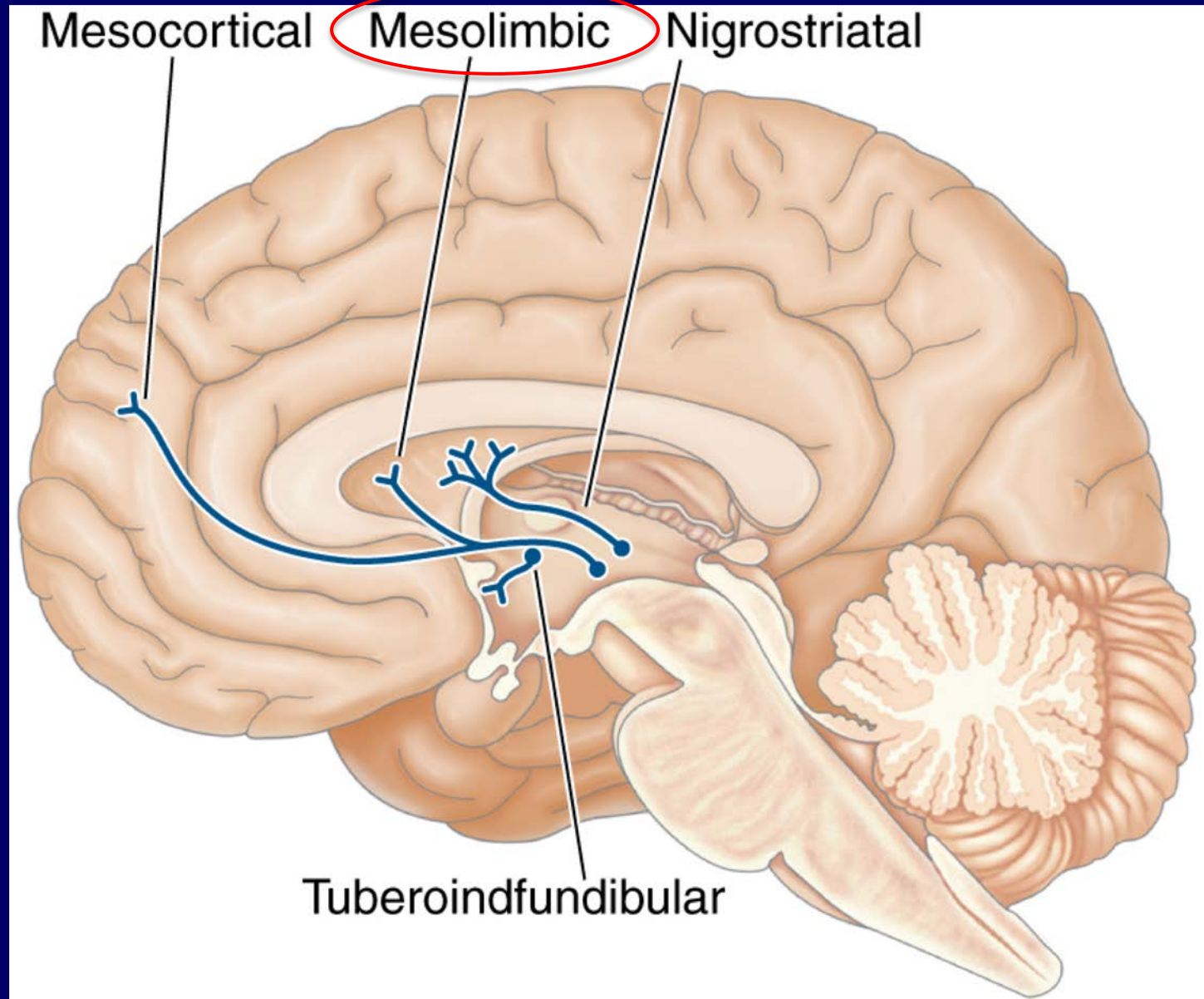
Eficácia dos neurolépticos



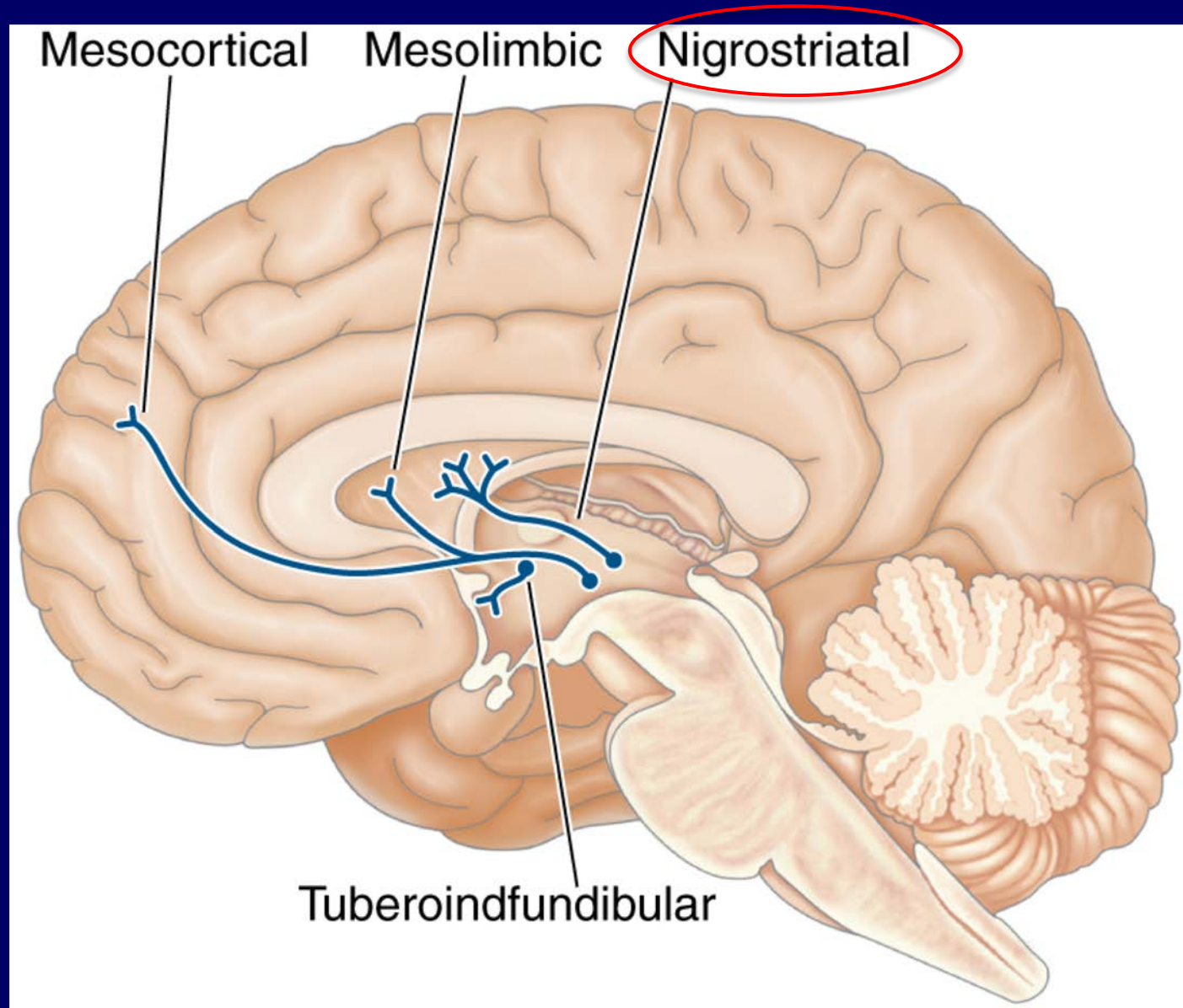


Antipsicóticos (neurolépticos) são antagonistas superáveis de receptores de dopamina de tipo D2

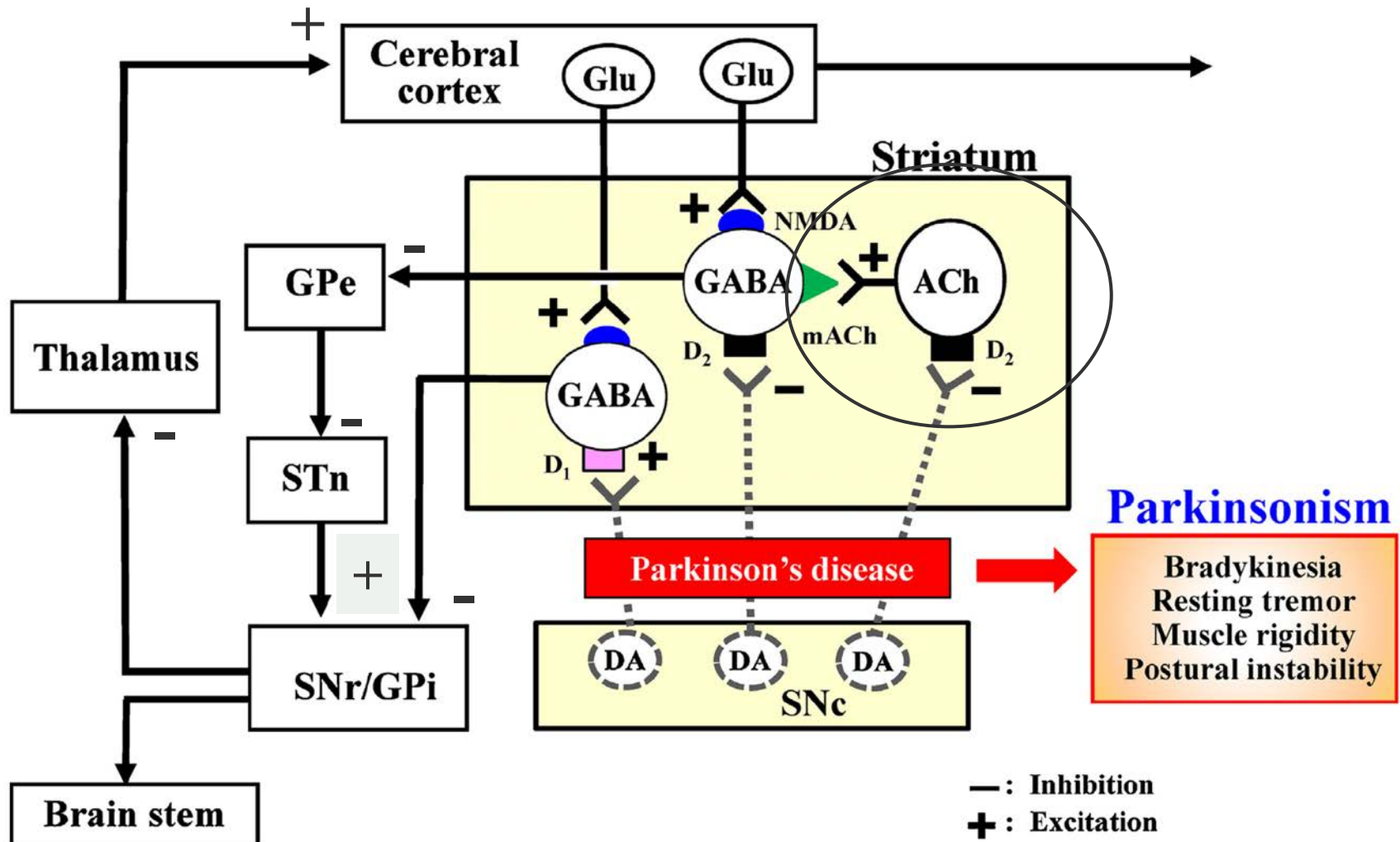
Vias Dopaminérgicas: possível local dos efeitos antipsicóticos dos neurolépticos



Vias Dopaminérgicas: possível local dos efeitos motores dos neurolépticos



Efeito motores de antipsicóticos: papel positivo do antagonismo muscarínico



: D₁ receptor
 : D₂ receptor
 : mACh receptor
 : NMDA receptor
 DA: Dopaminergic neuron, ACh: Acetylcholinergic neuron, Glu: Glutamatergic neuron

Efeitos motores agudos de antipsicóticos: Parkinson, Distonia aguda, acatisia (em humanos) e catalepsia em roedores

Efeitos motores crônicos de antipsicóticos: discinesia tardia

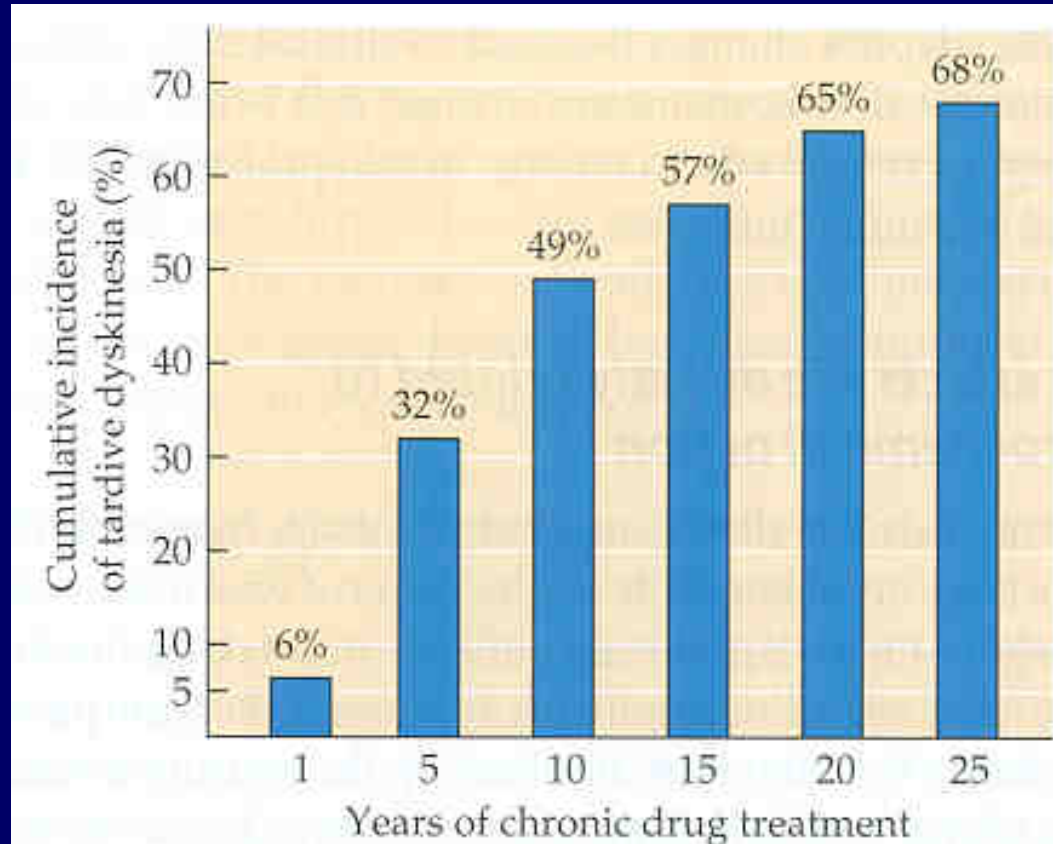


Parkinson farmacológico

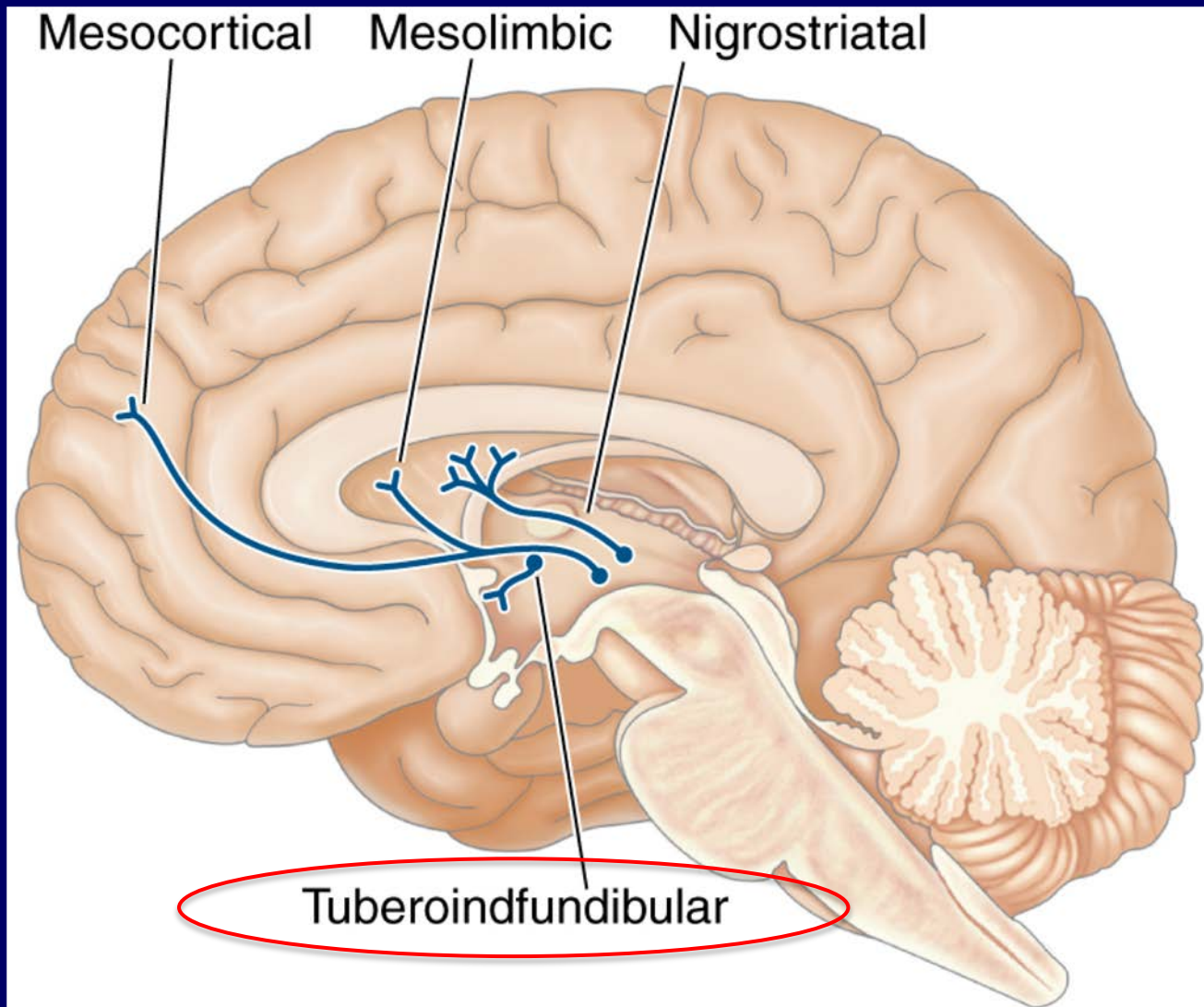


Catalepsia

Incidência de discinesias tardias aumenta com o tempo de tratamento



Vias Dopaminérgicas: possível local dos efeitos endócrinos (aumento da prolactina) dos neurolépticos



Dopamina
inibe
secreção de
prolactina
de células
hipofisiárias

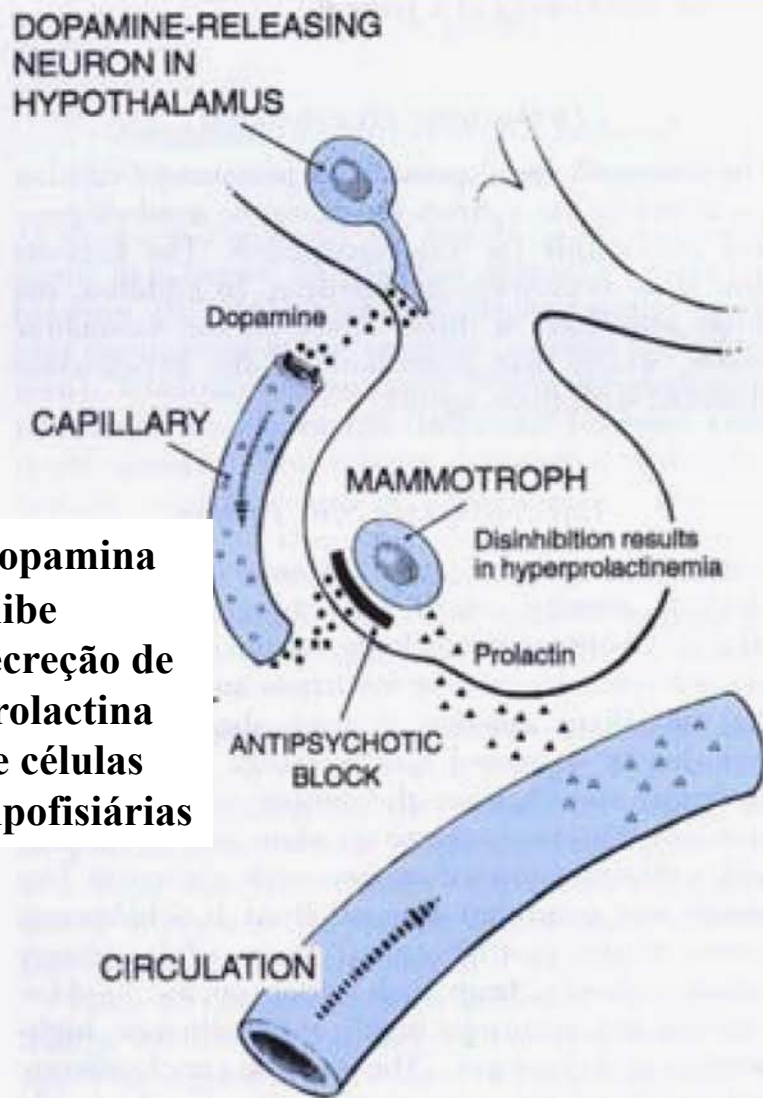


Figure 28-11. Mechanism of production of hyperprolactinemia by antipsychotics.

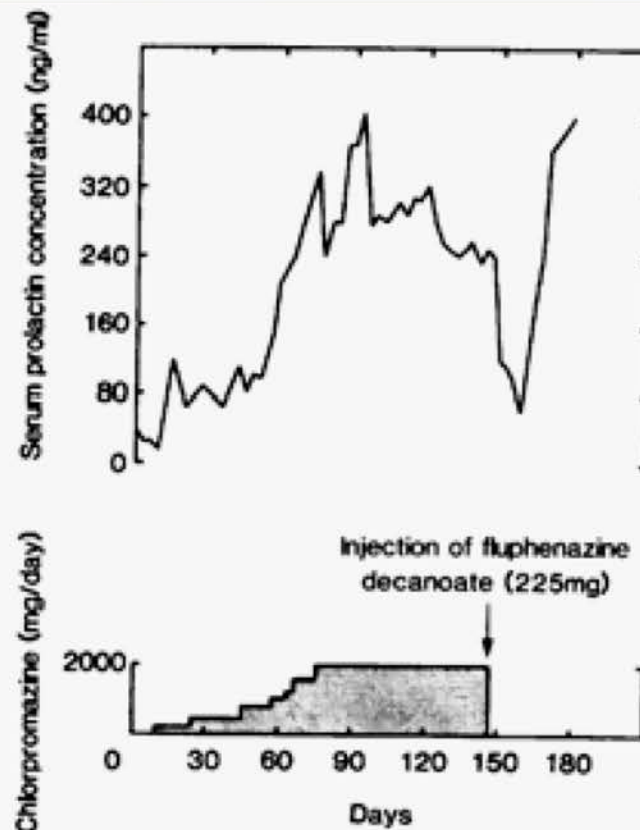


Fig. 28.4 Effect of neuroleptics on prolactin secretion in a schizophrenic patient. When daily dosage with chlorpromazine was replaced with a depot injection of fluphenazine the plasma prolactin initially dropped, because of the delay in absorption, and then returned to a high level. (From: Meltzer H Y et al. 1978 In: Lipton et al. (eds) Psychopharmacology. A generation of progress. Raven Press, New York)

Afinidade de antipsicóticos por receptores (K_i em nM)

	<u>D₂</u>	<u>Muscarínico</u>	<u>α₁</u>	<u>H₁</u>
<u>Clorproma- zina</u>	19,0	6,0	0,60	9,1
<u>Haloperidol</u>	4,0	> 2000,0	6,2	1890,0
<u>Clozapina</u>	180,0	7,0	9,0	2,7

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

↓
Efeitos
ansipsicó-
-ticos,
etc.

↓
Efeitos anticolinérgi-
cos

↓
Hipotensão
postural

↓
Sedação, ganho
de peso

Afinidade de antipsicóticos por receptores D2 (Ki em nM)

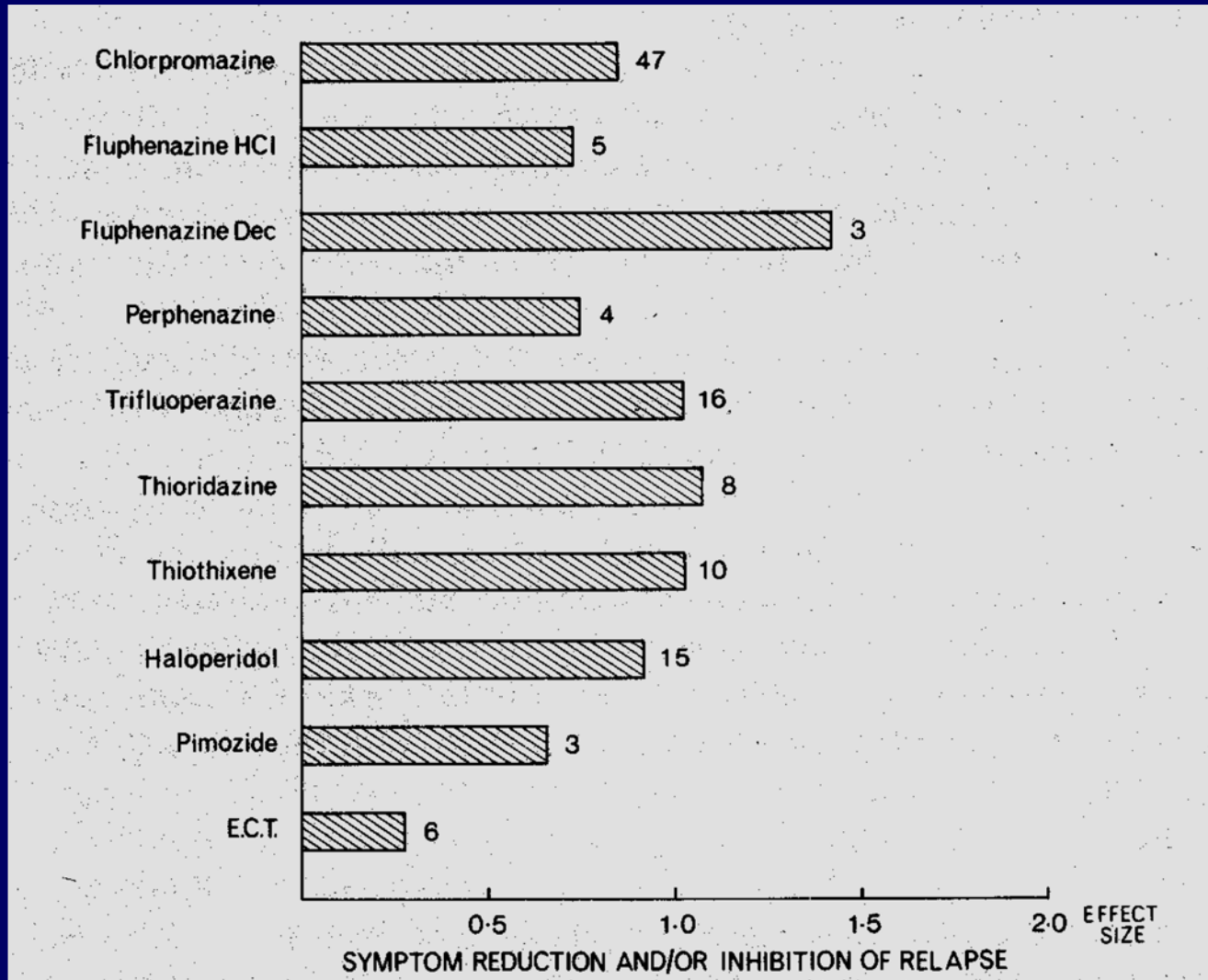
Qual o mais eficaz?

	<u>D2</u>
<u>Clorproma- zina</u>	19,0
<u>Haloperidol</u>	4,0
<u>Clozapina</u>	180,0

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

↓
Efeitos
ansipsicó-
-ticos,
etc.

Comparação de eficácia entre diferentes neurolépticos



Afinidade de antipsicóticos por receptores (K_i em nM): outros efeitos adversos

	<u>D₂</u>	<u>Muscarínico</u>	<u>α₁</u>	<u>H₁</u>
<u>Clorproma- zina</u>	19,0	6,0	0,60	9,1
<u>Haloperidol</u>	4,0	> 2000,0	6,2	1890,0
<u>Clozapina</u>	180,0	7,0	9,0	2,7

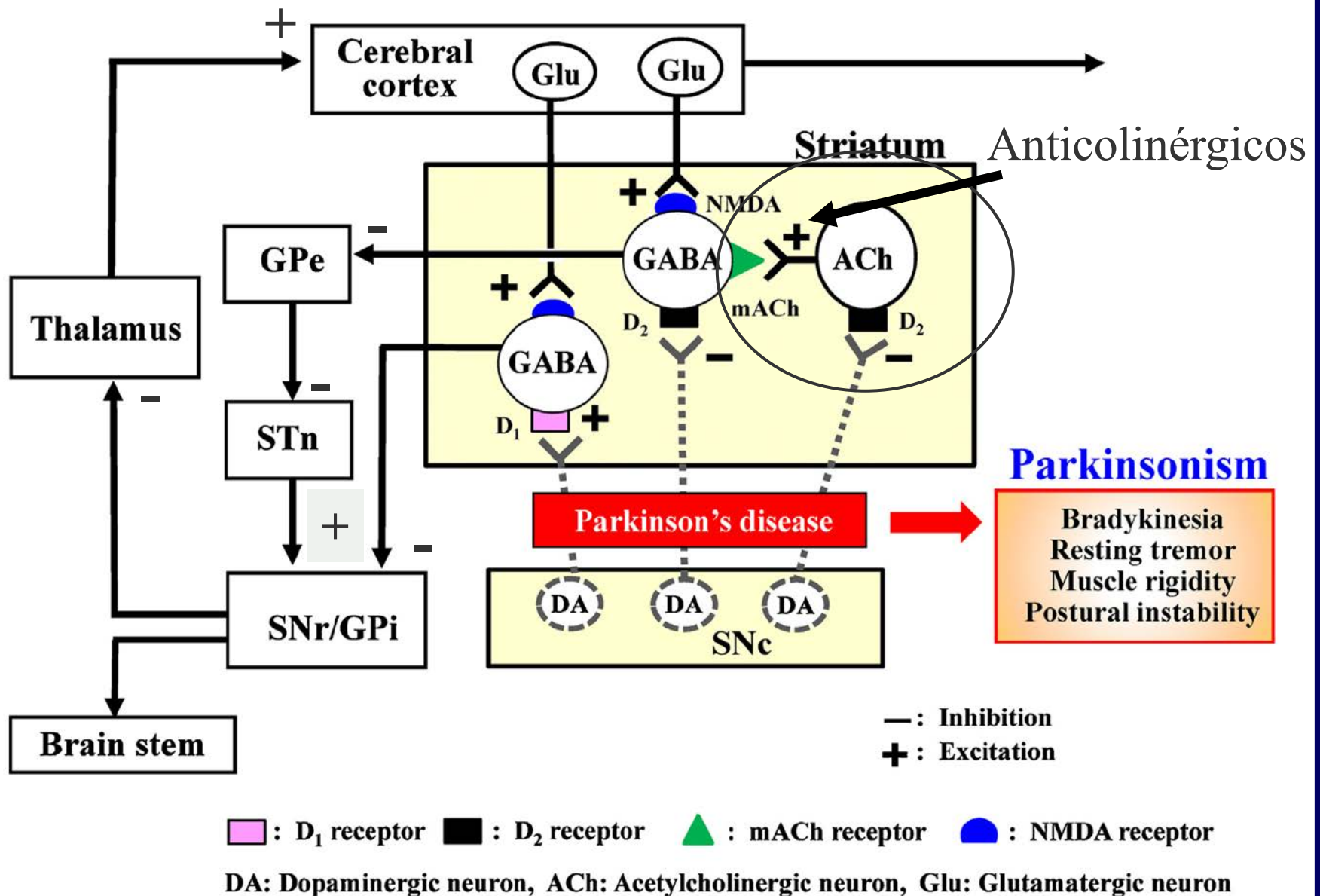
$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

↓
Efeitos
ansipsicó-
-ticos,
etc.

↓
Efeitos anticolinérgi-
cos

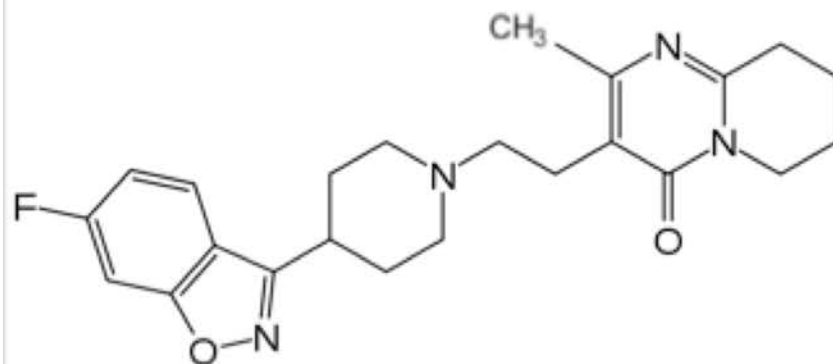
↓
Hipotensão
postural

↓
Sedação, ganho
de peso

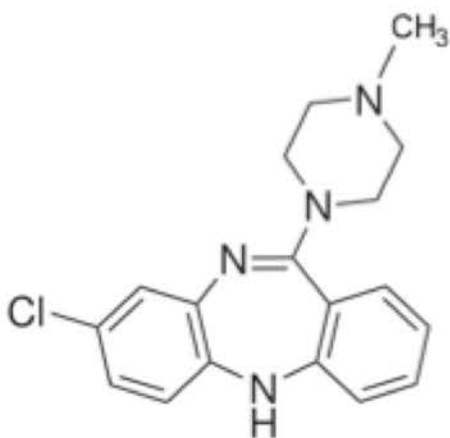


A baixa afinidade por receptores muscarínicos explica porque o haloperidol produz incidência maior de efeitos extra-piramidais quando comparado com a clorpromazina

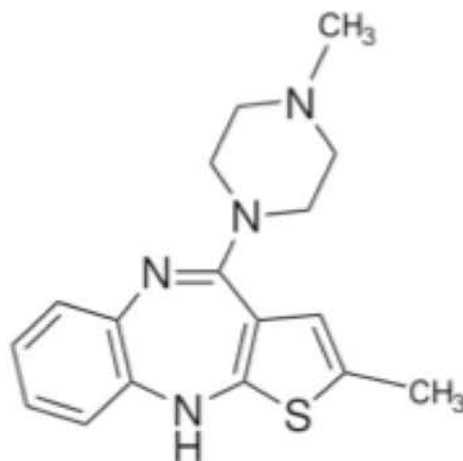
*Antipsicóticos de
Segunda Geração
("atípicos")*



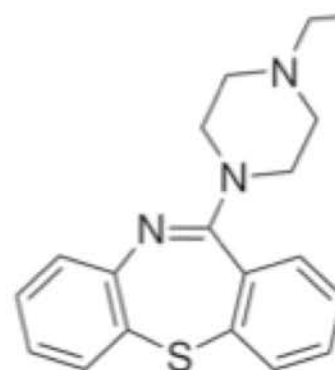
Risperidona



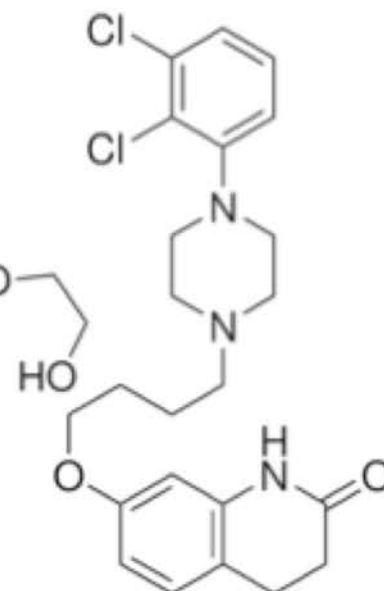
Clozapina



Olanzapina

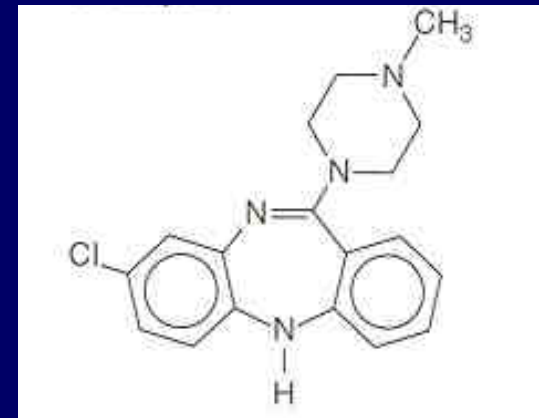
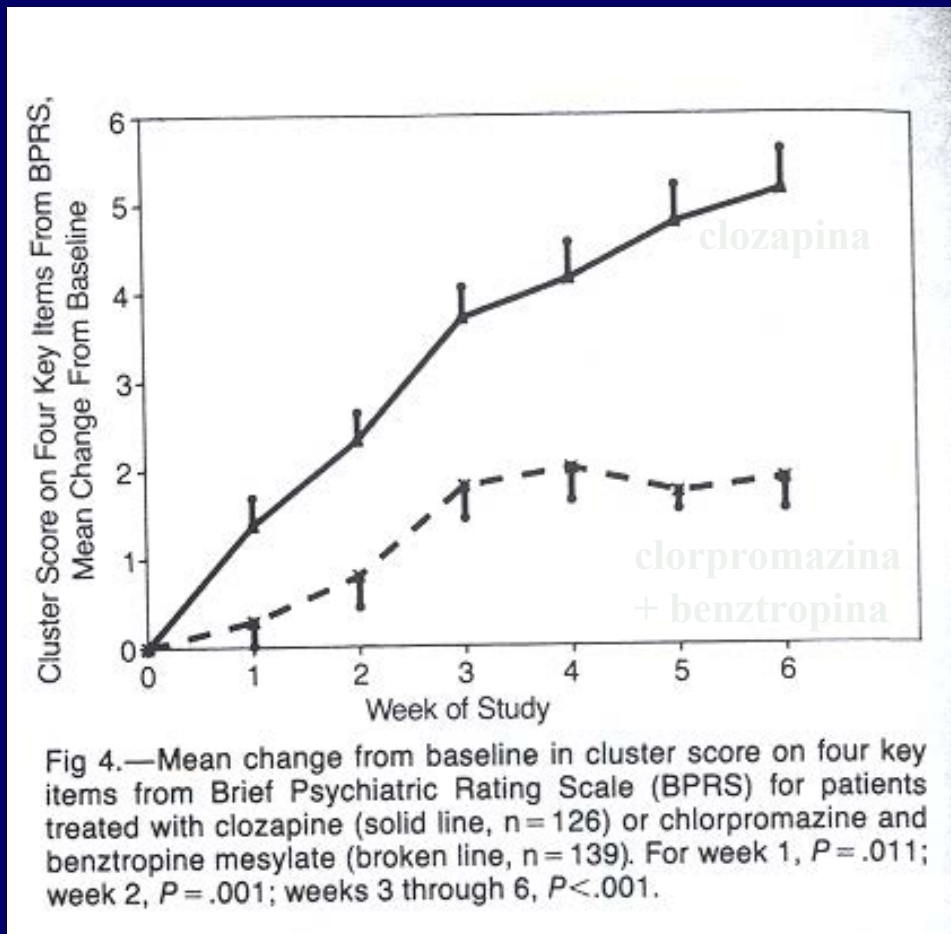


Quetiapina



Aripiprazole

Antipsicóticos atípicos



Kane et al, 1988

Clozapina é mais eficaz que clorpromazina no tratamento de sintomas positivos

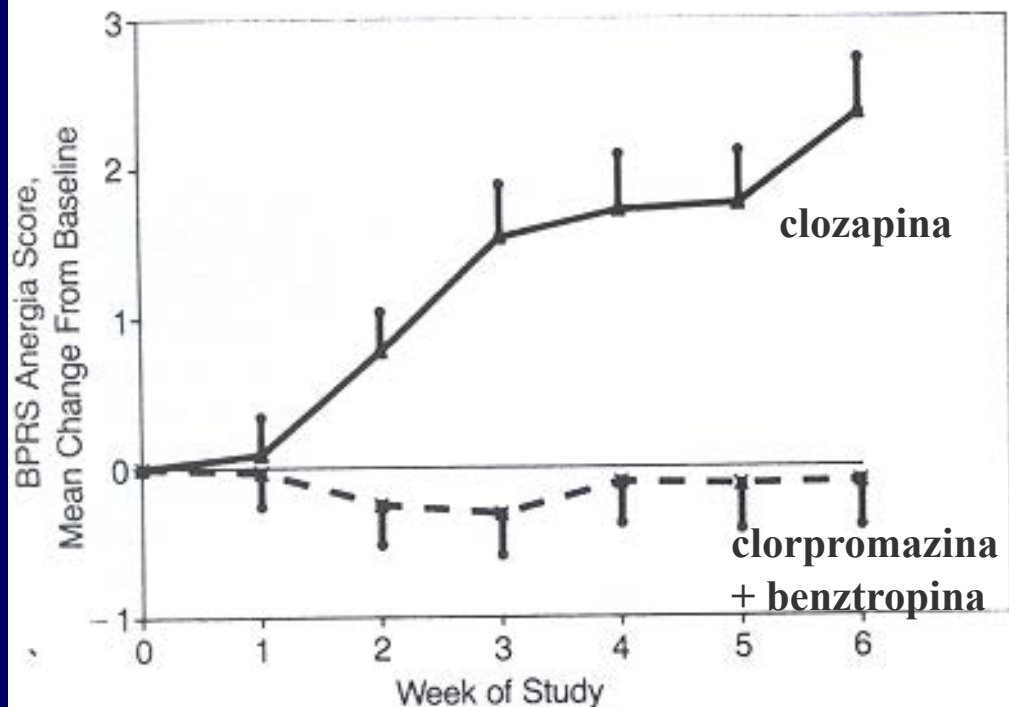


Fig 5.—Mean change from baseline in score on anergia item from Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) for patients treated with clozapine (solid line, $n = 125$) or chlorpromazine and benztropine mesylate (broken line, $n = 139$). For week 1, $P = .544$; week 2, $P = .002$; weeks 3 through 6, $P < .001$.

Clozapina é eficaz no tratamento de sintomas negativos

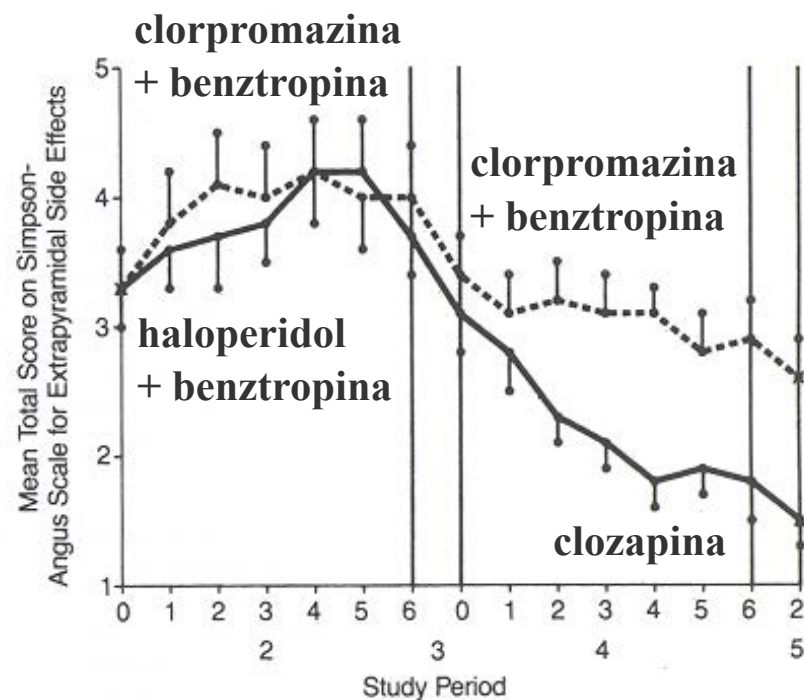
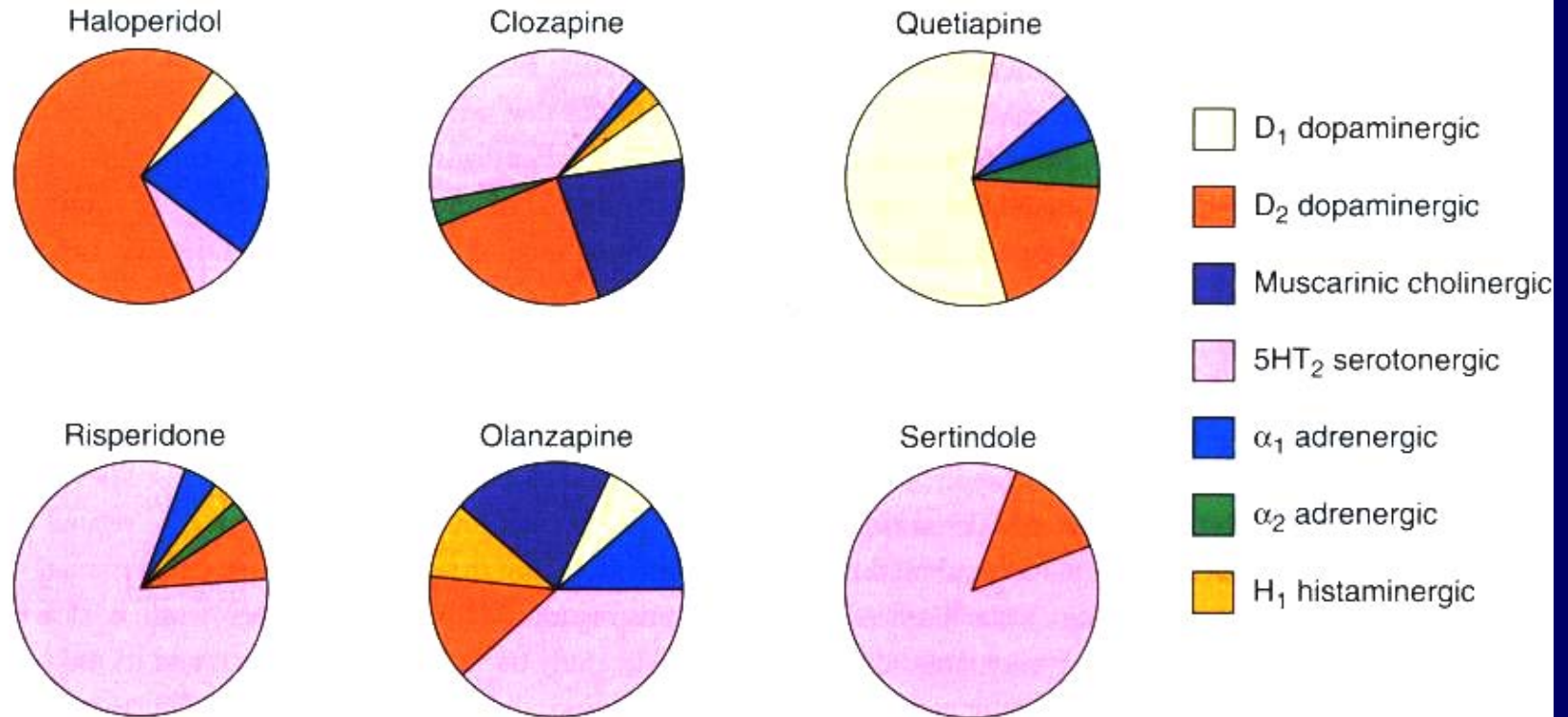


Fig 7.—Mean total scores (lower scores are better) on Simpson-Angus Scale for Extrapyramidal Side Effects, excluding salivation, for patients treated with clozapine (solid line, $n = 116$) or chlorpromazine and benztropine mesylate (broken line, $n = 125$) during period 2 (haloperidol and benztropine mesylate), period 3 (placebo washout phase), period 4 (double-blind phase), and period 5 (placebo washout phase).

Clozapina causa menor incidência de efeitos extra-piramidais

As bases da farmacologia atípica

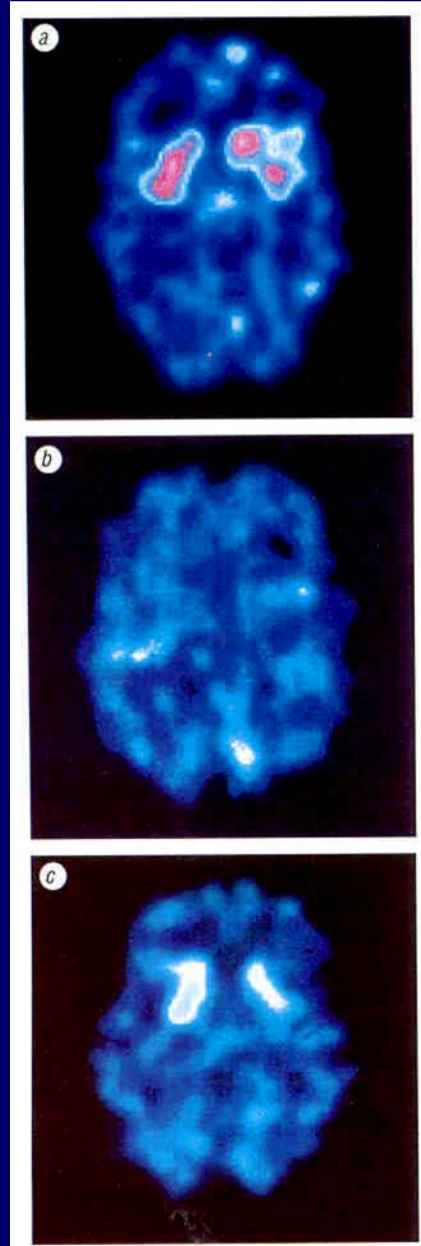
(ou “desmontando a clozapina”)



16-8 Pie graphs comparing pharmacologic profiles of haloperidol, clozapine, and several second generation antipsychotic drugs. (From Casey DE. The relationship of pharmacology to side effects. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl)10:55.)

Em doses terapêuticas a clozapina não ocupa significativamente os receptores D2 do estriado (isto é, não desloca o ligante D2marcado)

***Receptores D2 no Estriado de
Esquizofrênicos – SPECT***

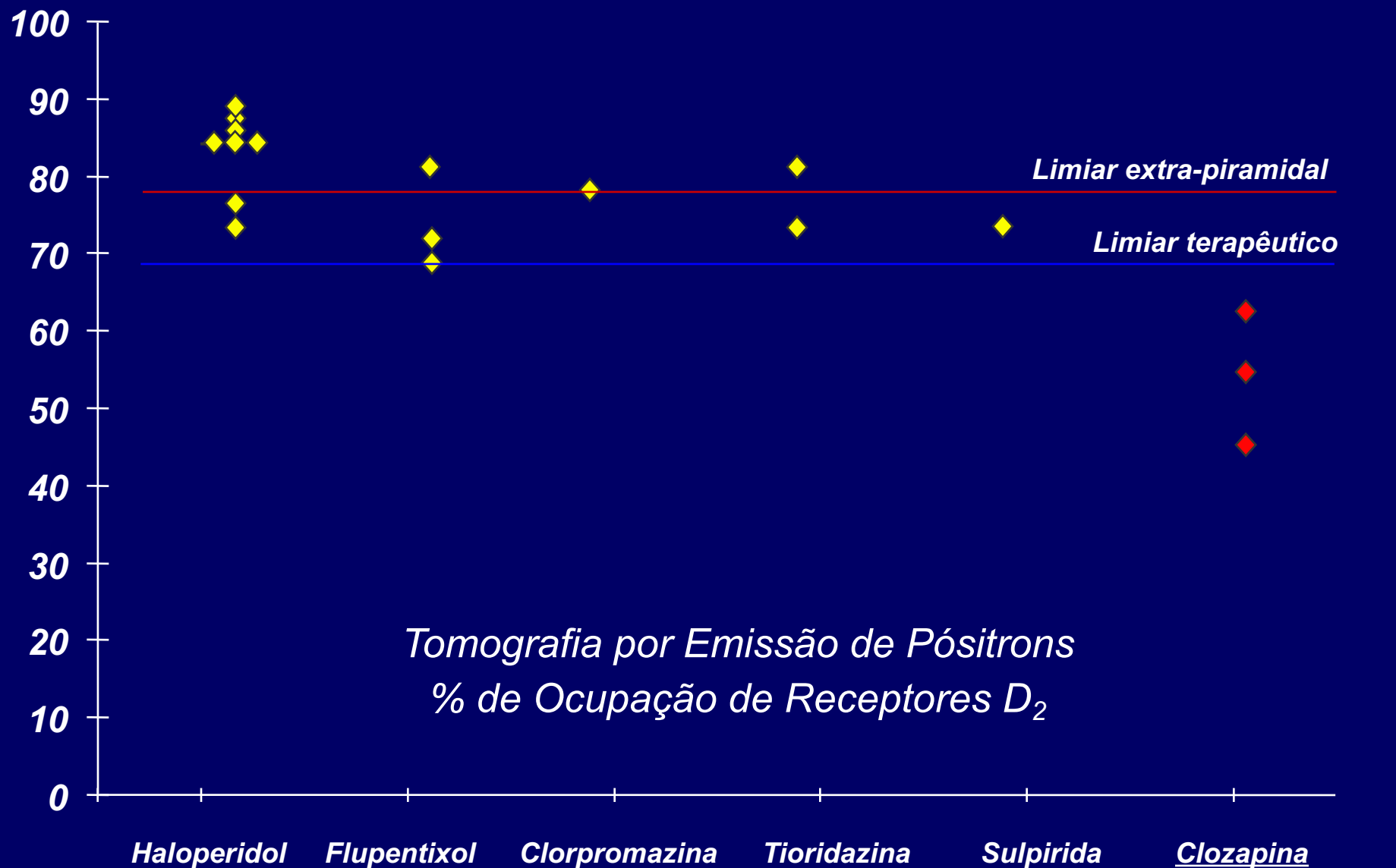


Sem tratamento

Haloperidol

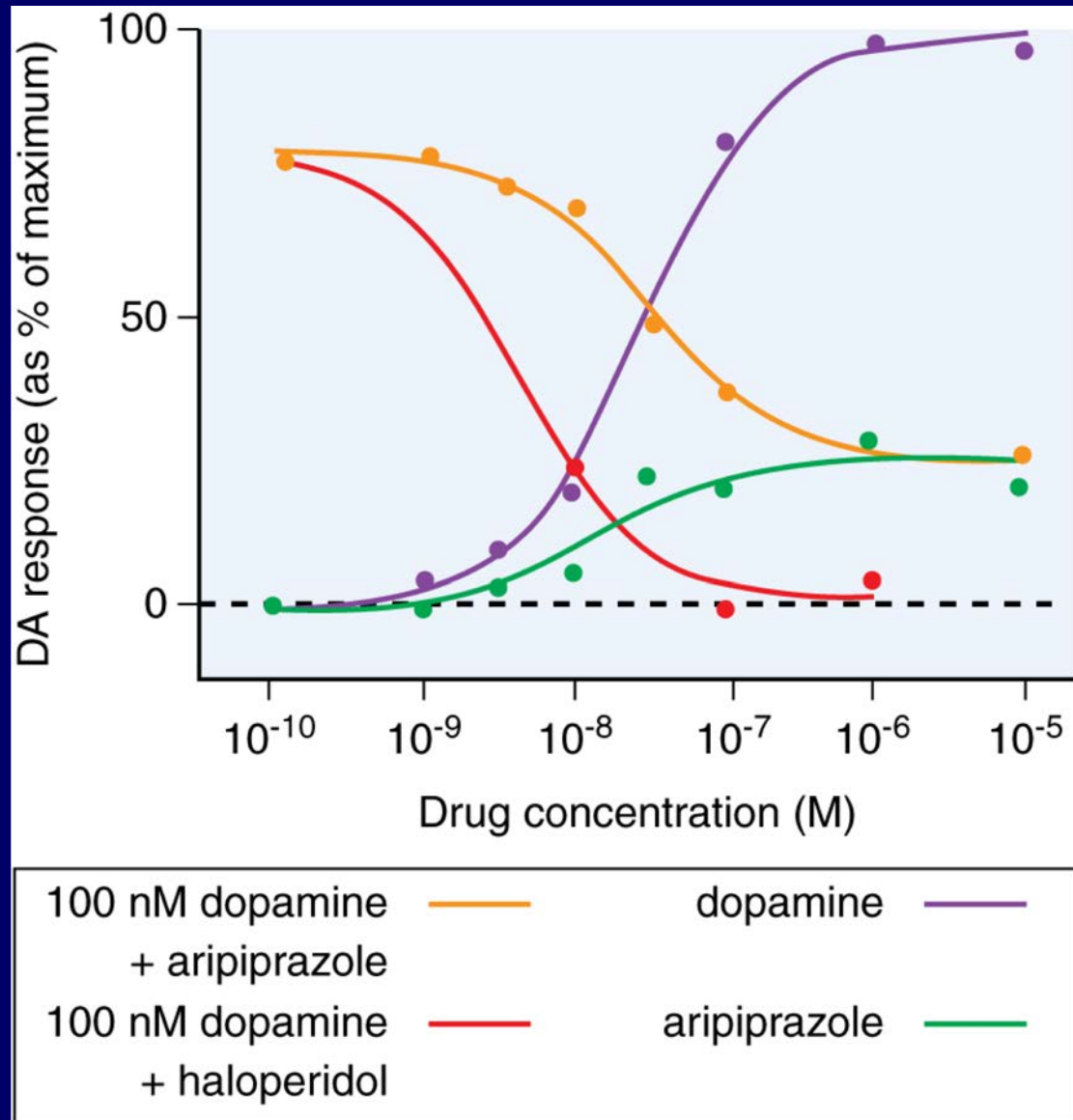
Clozapina

Existem diferentes limiares de ocupação D₂ no estriado associados ao aparecimento de efeitos antipsicóticos e motores (mas em doses eficazes a clozapina não atinge estes limiares)

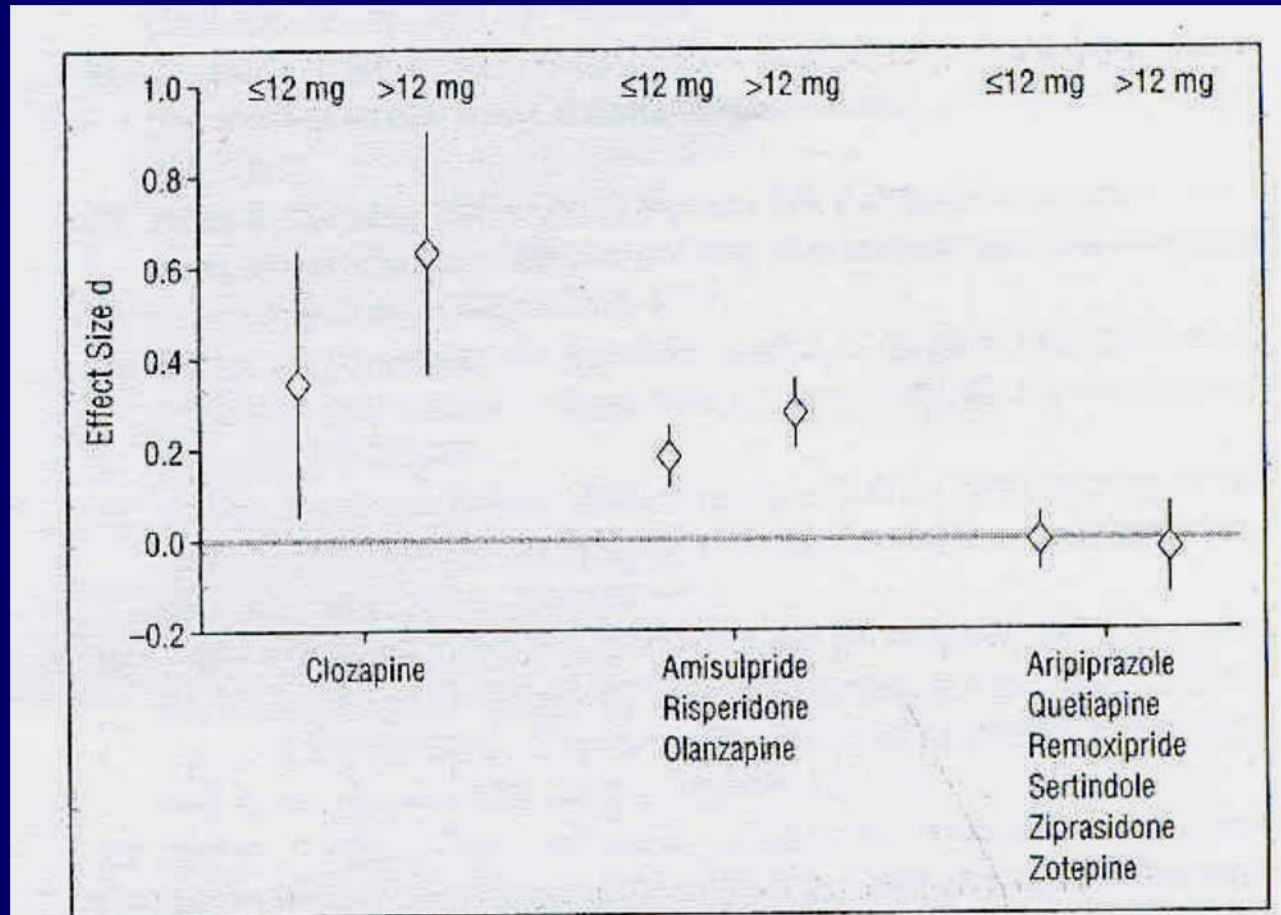


Tomografia por Emissão de Pósitrons
% de Ocupação de Receptores D₂

Aripiprazole:
antipsicótico
atípico que é
agonista parcial
de receptores
D2



Eficácia de novos antipsicóticos quando comparados com doses altas (>12 mg/d) ou baixas (<12 mg/d) de Haloperidol (só a clozapina é realmente superior!)



Outros efeitos

Clozapina: agranulocitose <1%

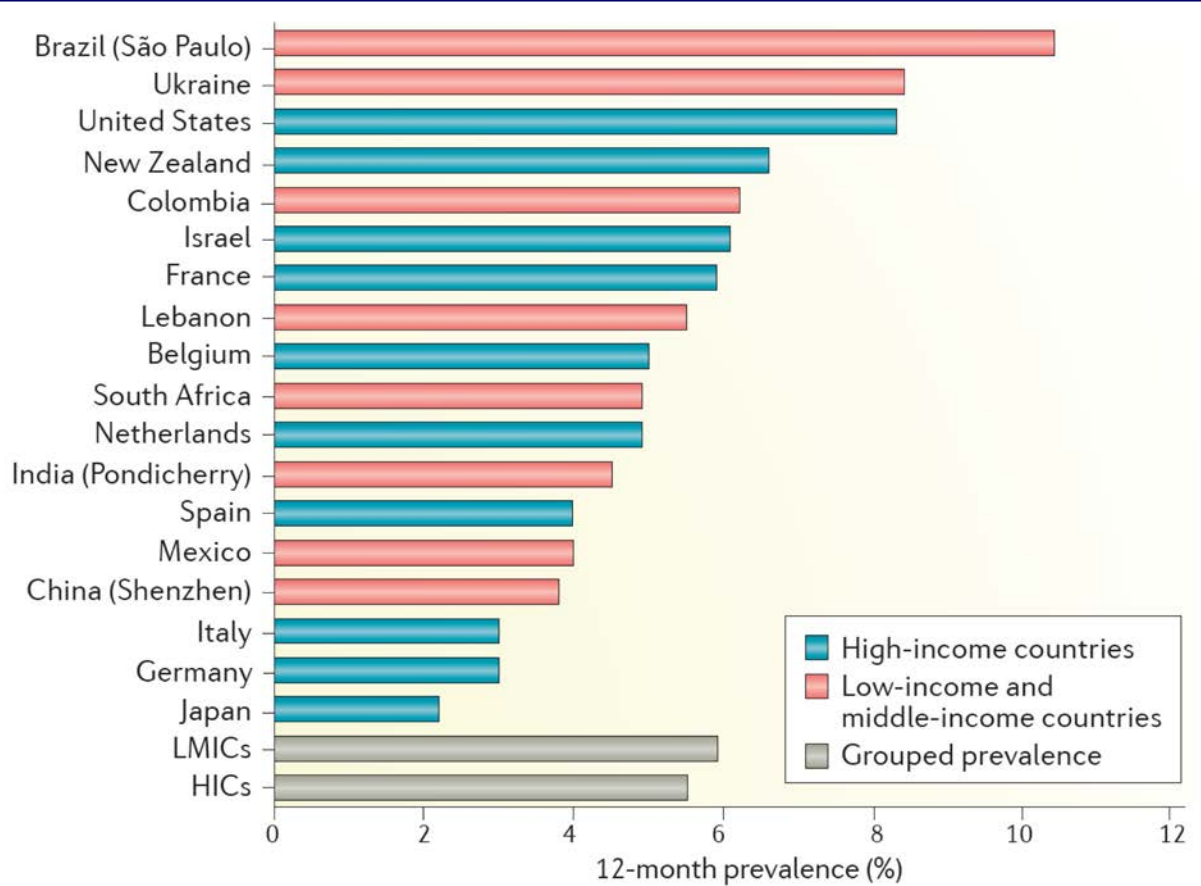
Clozapina, olanzapina, etc: ganho de peso



Antipsicóticos em geral: diminuição do limiar convulsivo

Custos aproximados de alguns antipsicóticos (Reais-2011-13) tratamento mensal

Haloperidol	Genérico	5,30
	Haldol	12,10
Clozapina	Leponex	195,00
Quetiapina	Genérico	135,00
	Seroquel	189,00
Olanzapina	Genérico	182,00
	Zyprexa	362,00
Aripiprazole	Abilify	763,92



- An individual will show five (or more) of the following symptoms, which should be present during the same 2-week period nearly every day and should represent a change from previous functioning:
 - Depressed mood*
 - Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities*
 - Considerable weight loss when not dieting, weight gain, or decrease or increase in appetite
 - Insomnia or hypersomnia
 - Psychomotor agitation or retardation
 - Fatigue or loss of energy
 - Feelings of worthlessness, or excessive or inappropriate guilt, which might be delusional; that is, not merely self-reproach or guilt about being sick
 - Diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness
 - Recurrent thoughts of death (not just fear of dying), recurrent suicidal ideation without a specific plan; the individual has made a suicide attempt or a specific plan for committing suicide
- The symptoms cause clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning
- The episode is not attributable to the physiological effects of a substance or to another medical condition
- The occurrence of the episode is not better explained by schizoaffective disorder, schizophrenia, schizophreniform disorder, delusional disorder or other psychotic disorders
- The individual has never had a manic episode or a hypomanic episode

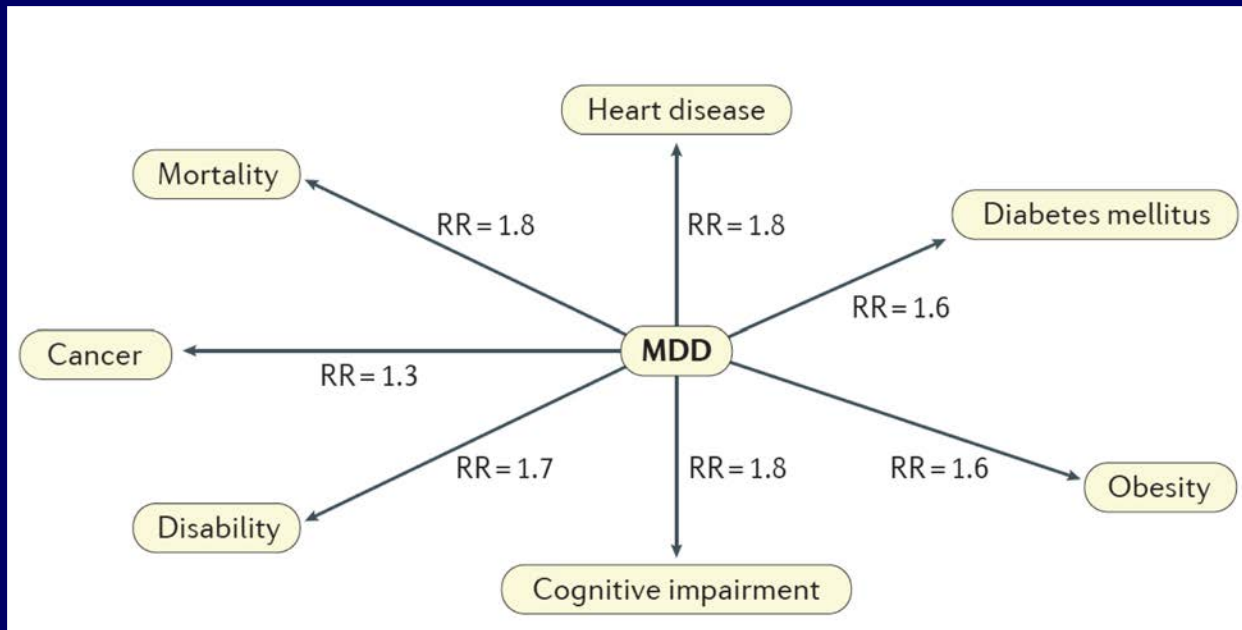
Specifiers of major depressive disorder (MDD) according to DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition¹) are:

- Severity
- With anxious distress
- With mixed features
- With melancholic features
- With psychotic features
- With peripartum onset
- With seasonal pattern

*Depressed mood and/or diminished interest or pleasure must be evident for a diagnosis.

Depressão maior: alta prevalência sem diferença entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (mas vejam o Brasil)

Aumento de risco de co-morbidades



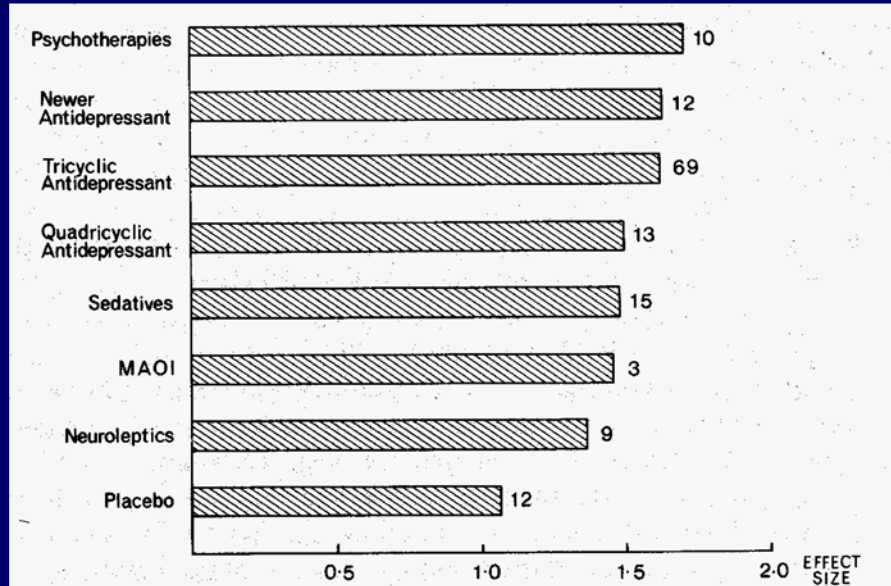
USA: perda de 27,2 dias de trabalho por ano

Mortalidade em depressão maior: aumenta 1,8 x

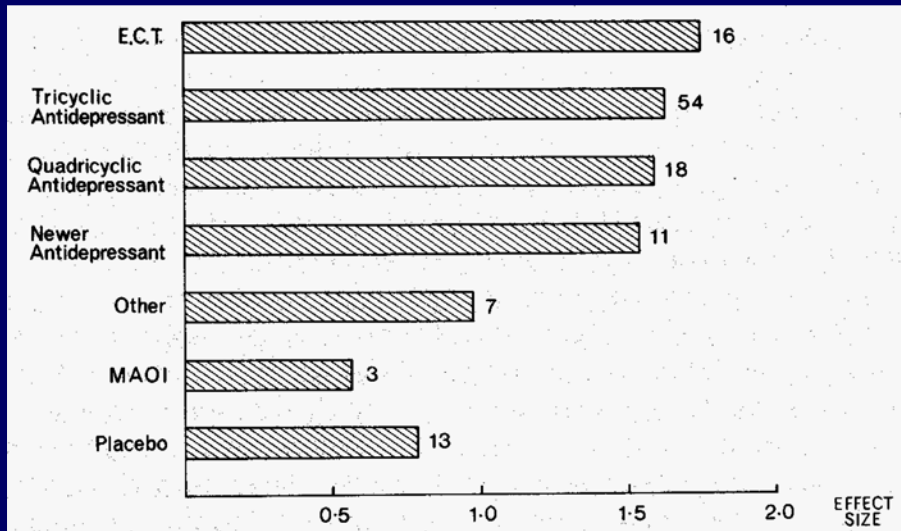
Perda de vida estimada: homens: 10,6 anos
mulheres: 7,2 anos

Risco de suicídio: 20 x maior

Metanálises de estudos antigos (antes de 1990) já indicava que drogas antidepressivas são eficazes em depressão maior mas não em depressões não-patológicas



Depressão “neurótica”



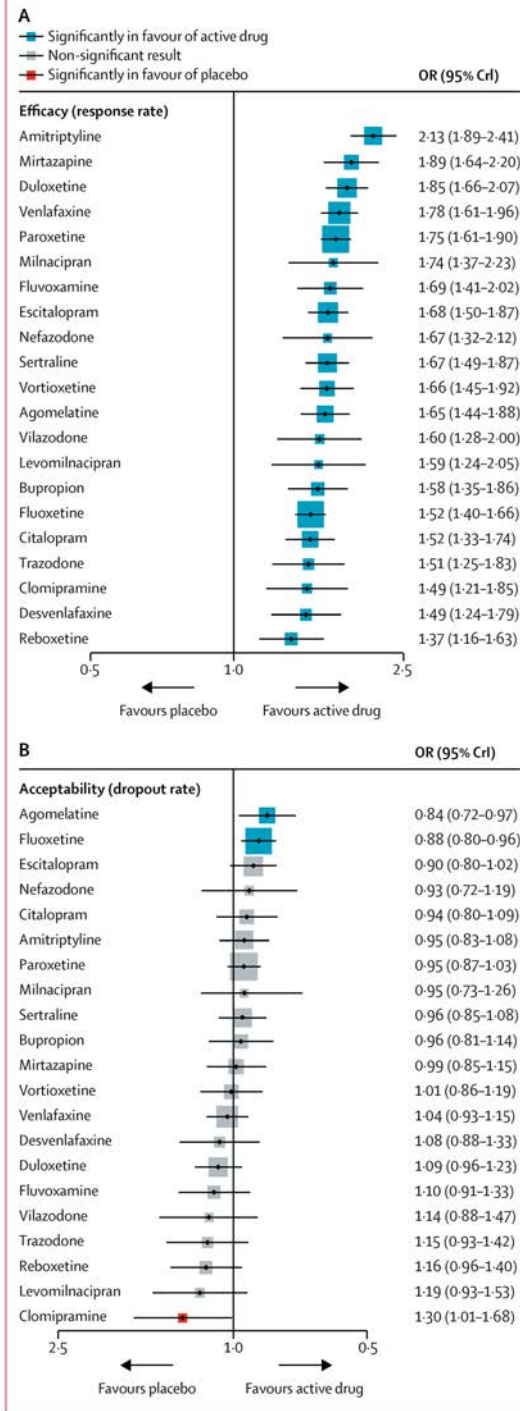
Depressão Maior

Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis

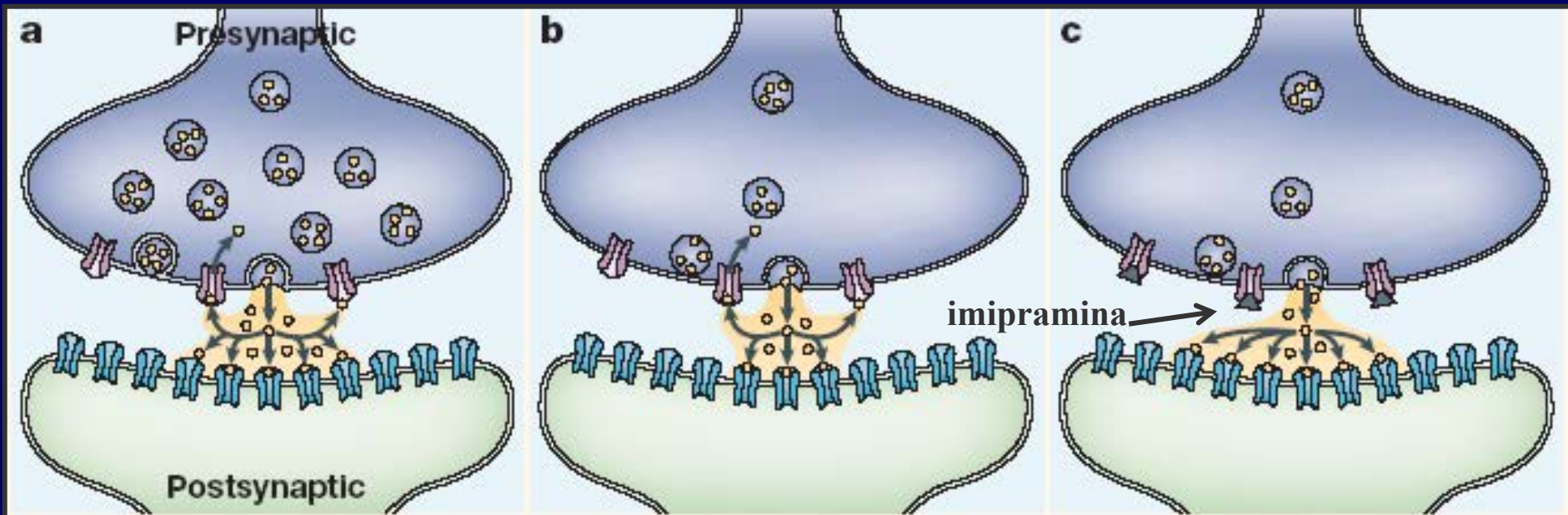
Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa*, Georgia Salanti*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes
Lancet, 2018

Metanálise recente (522 estudos com 116.477 pacientes) avaliando a chance de melhora com antidepressivos versus placebo (definida como redução em mais de 50% dos sintomas)

Odds ratio (razão de chances):
razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo comparado com outro



Hipótese Monoaminérgica Clássica da Depressão



Castrén, 2005

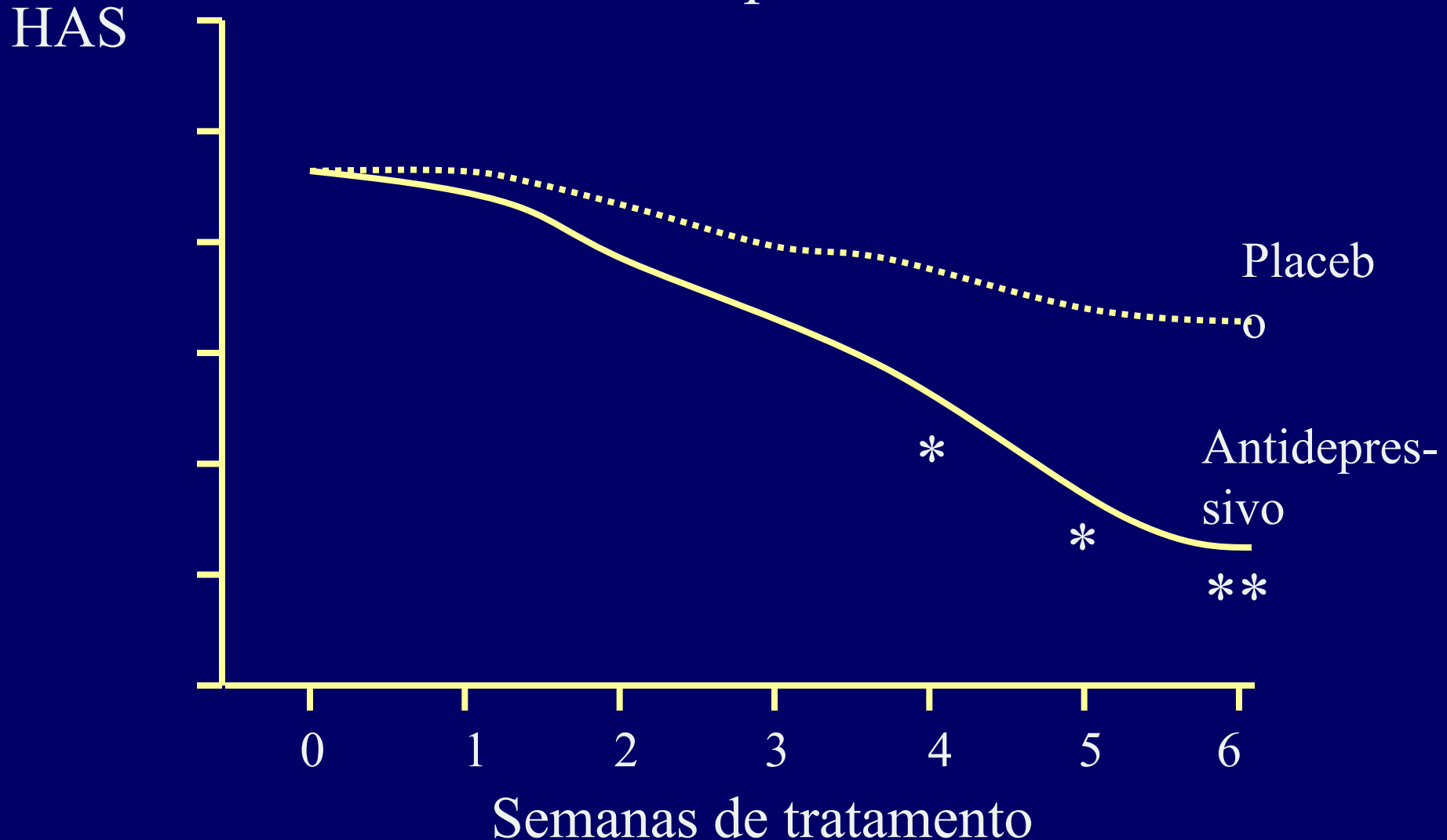
↓ **Noradrenalina**
Schildkraut e Kety, 1965

e

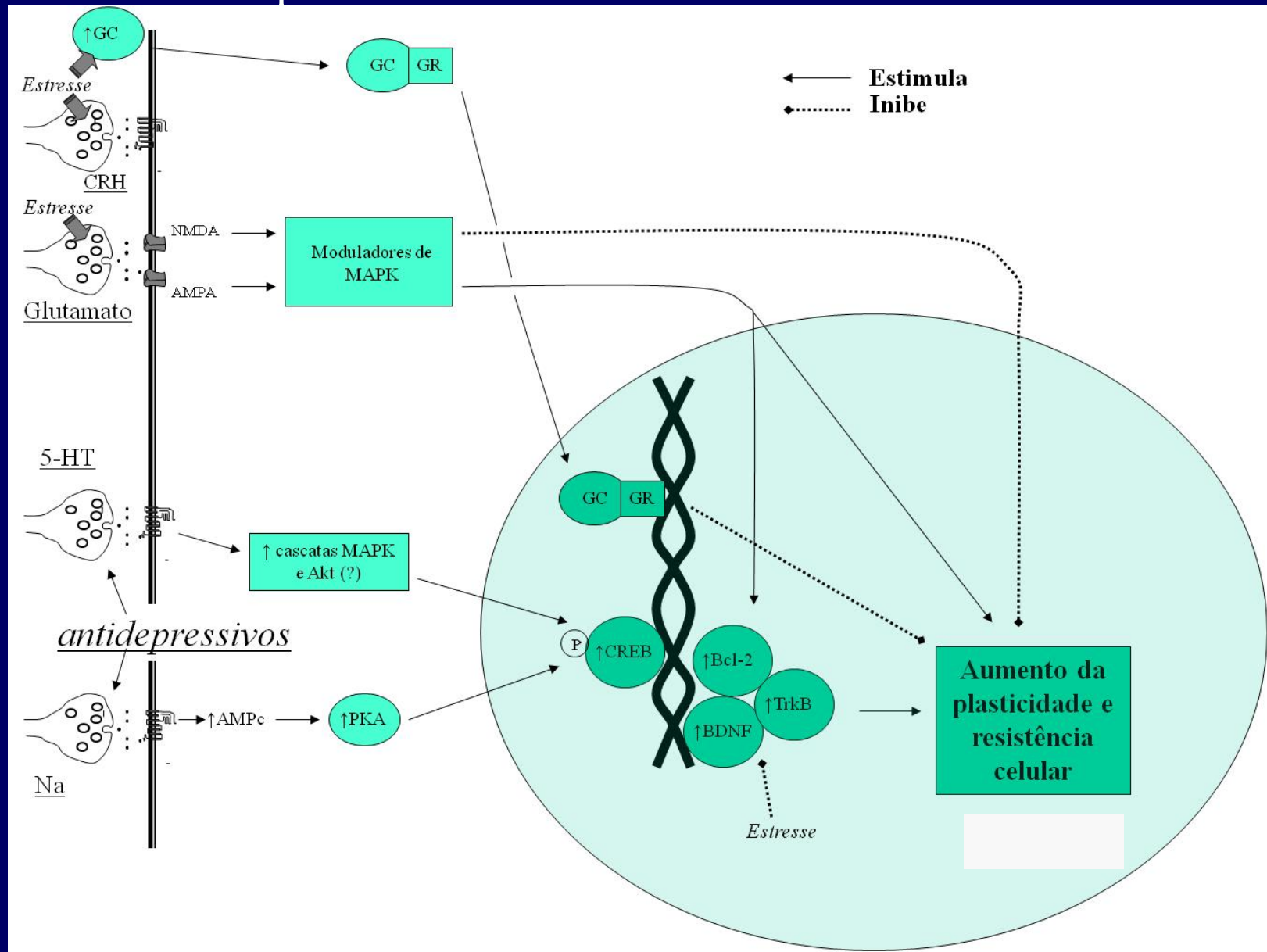
↓ **Serotonina**
Lapin e Oxenkrug, 1969

no SNC

Problema: Latência para o aparecimento do efeito de antidepressivos



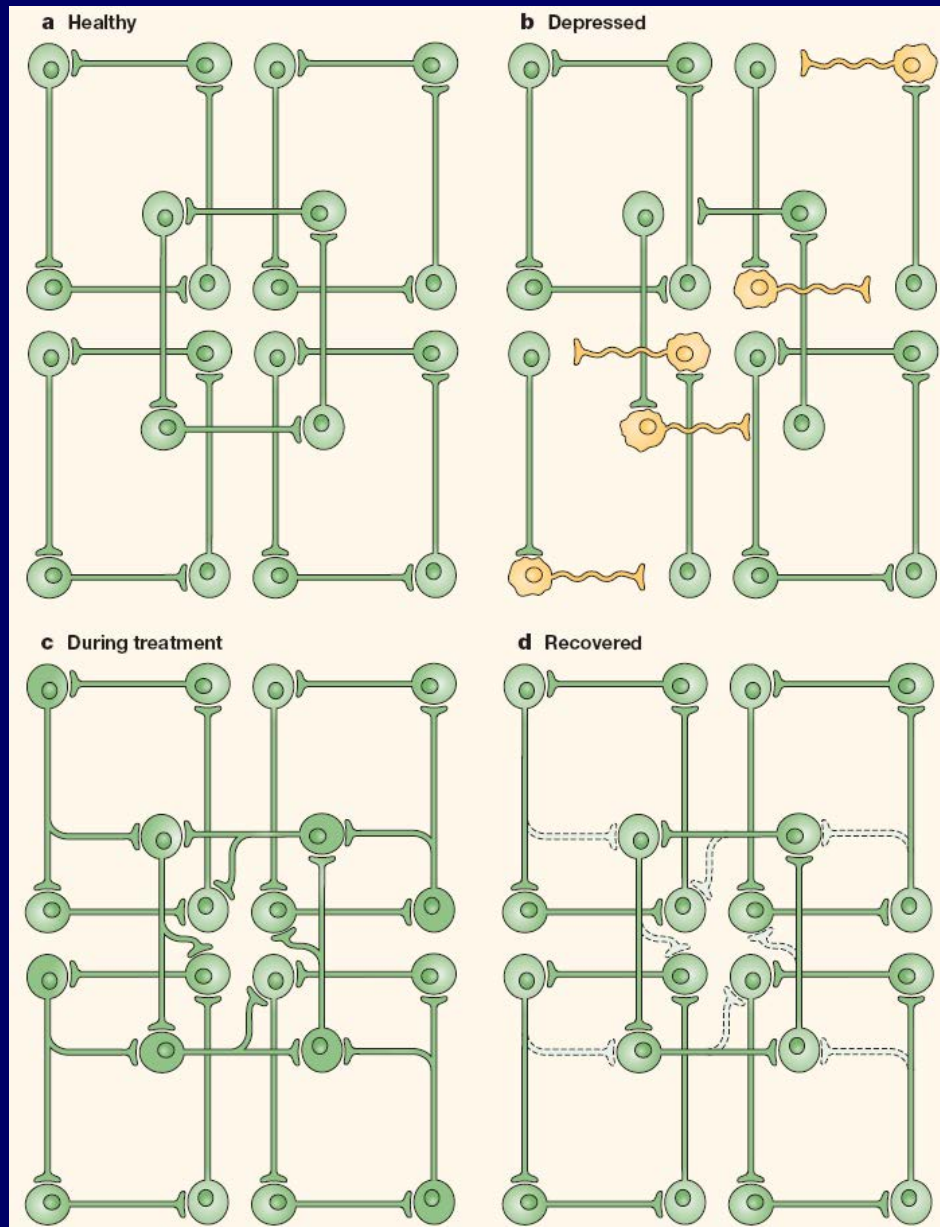
A latência para o aparecimento dos efeitos terapêuticos dos antidepressivos dependeriam de interferências a longo prazo com plasticidade e resistência celular



A hipótese de “rede neural” da depressão



Castren 2007



Antidepressivos não aumentariam o humor diretamente, mas teriam efeito permissivo

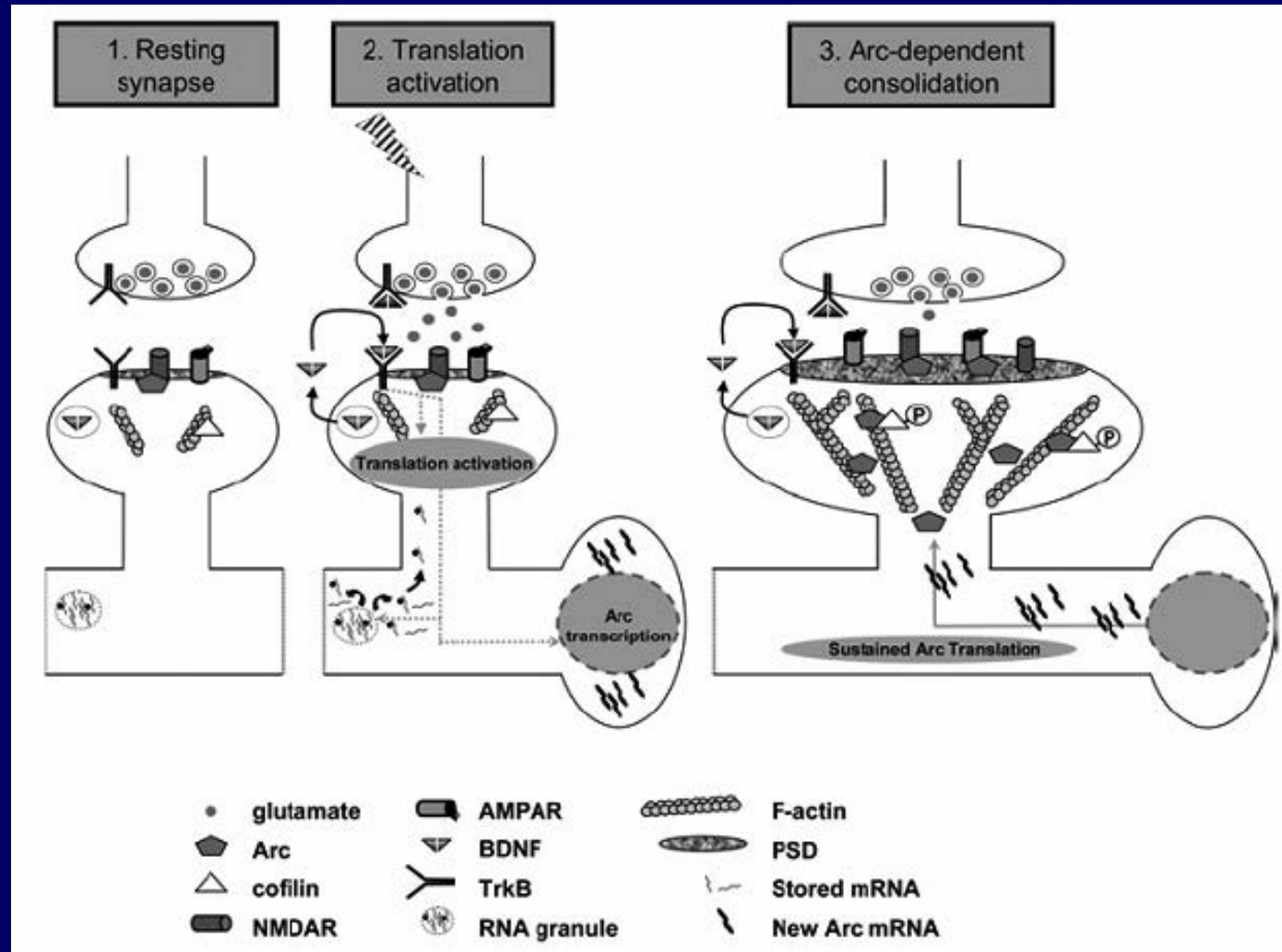
Neurotrofinas como o **BDNF** servem para otimação de contatos sinápticos dependente de atividade

Brain-derived neurotrophic factor and control of synaptic consolidation in the adult brain

J. Soulé, E. Messaoudi and C.R. Bramham¹

2006

Uso crônico de antidepressivos aumenta as concentrações do BDNF no SNC



Consequências dessa hipótese:

Antidepressivos aumentariam BDNF e com isso favoreceriam plasticidade sináptica.

BDNF, no entanto, depende de atividade sináptica para favorecer plasticidade

Antidepressivos teriam efeito permissivo, favorecendo a neuroplasticidade e permitindo ao meio ambiente reorganizar a rede neural alterada (importância da psicoterapia)

Consequências dessa hipótese:

Antidepressivos aumentariam BDNF e com isso favoreceriam plasticidade sináptica.

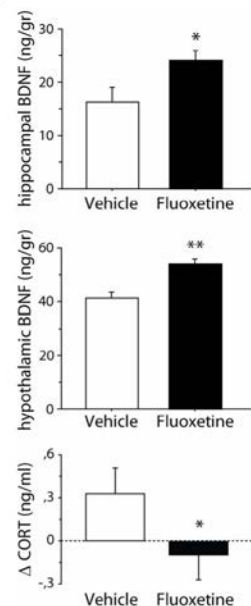
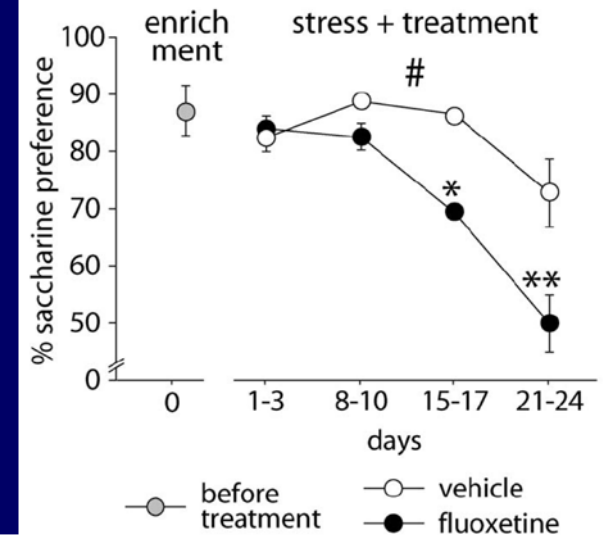
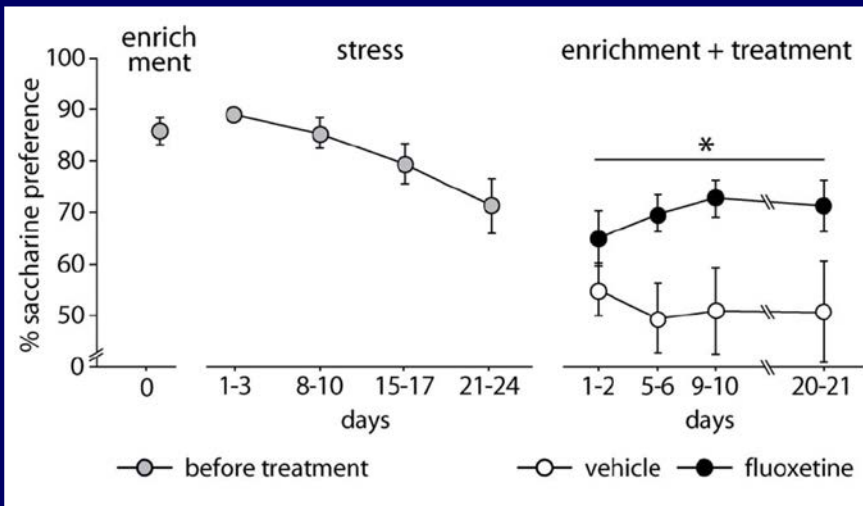
BDNF, no entanto, depende de atividade sináptica para favorecer plasticidade

Antidepressivos teriam efeito permissivo, favorecendo a neuroplasticidade e permitindo ao meio ambiente reorganizar a rede neural alterada (importância da psicoterapia)

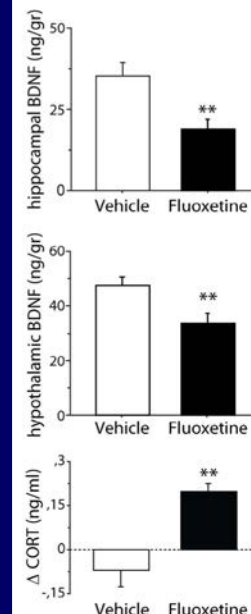
Efeito anti-anedônico da fluoxetina dependeu do ambiente

Antidepressant Treatment Outcome Depends on the Quality of the Living Environment: A Pre-Clinical Investigation in Mice

Igor Branchi^{1,2*}, Sara Santarelli¹, Sara Capoccia¹, Silvia Poggini¹, Ivana D'Andrea³, Francesca Cirulli¹, Enrico Alleva¹

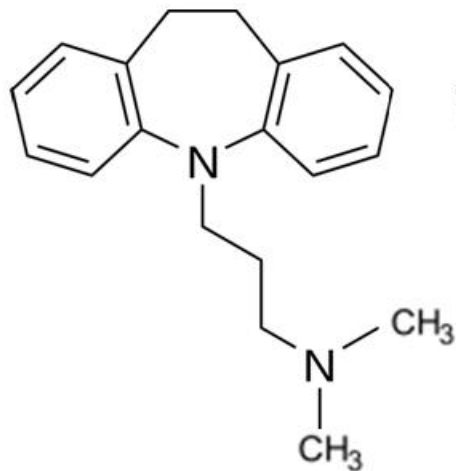


Fluoxetina (10mg/kg, 21 dias) após período de estresse repetido variável (24 dias) administrada em ambiente enriquecido

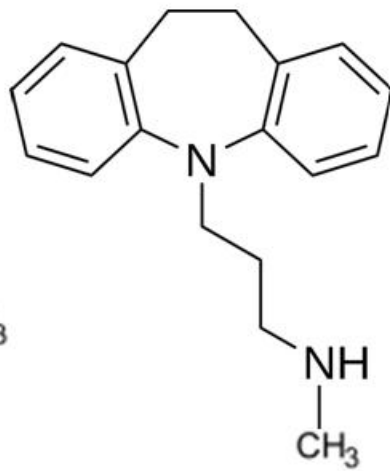


Fluoxetina durante período de estresse (24 dias) administrada após exposição a ambiente enriquecido

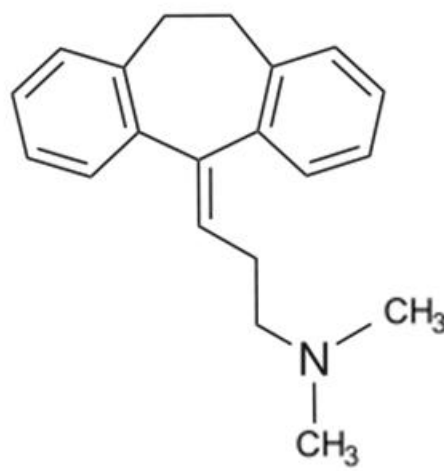
Antidepressivos tricíclicos



Imipramina

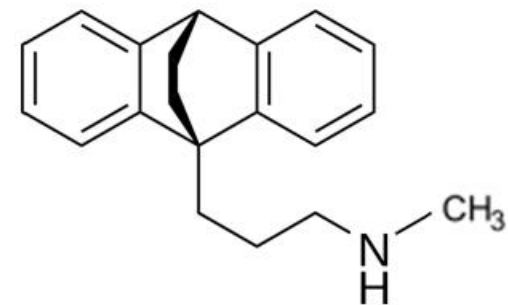


Desipramina



Amitriptilina

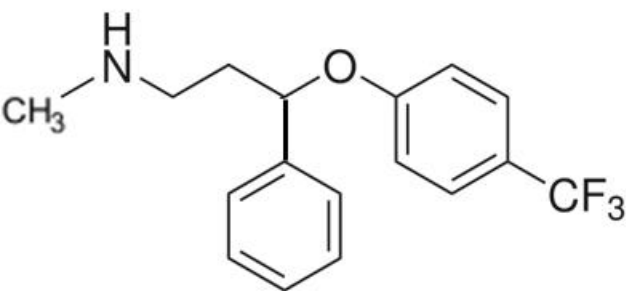
Tetracíclicos



Maprotilina

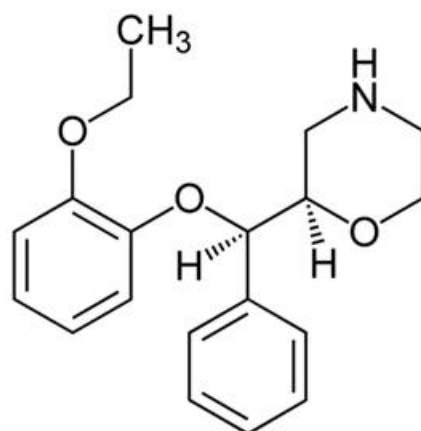
Antidepressivos de segunda geração

SSRI



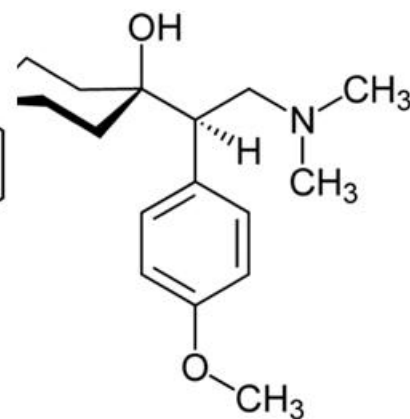
Fluoxetina

NSRI



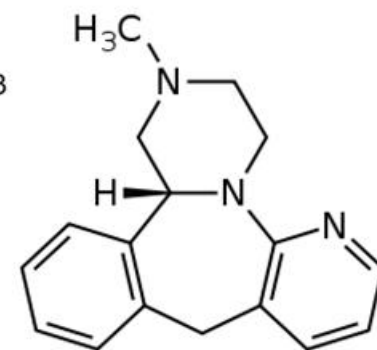
Reboxetina

SNRI



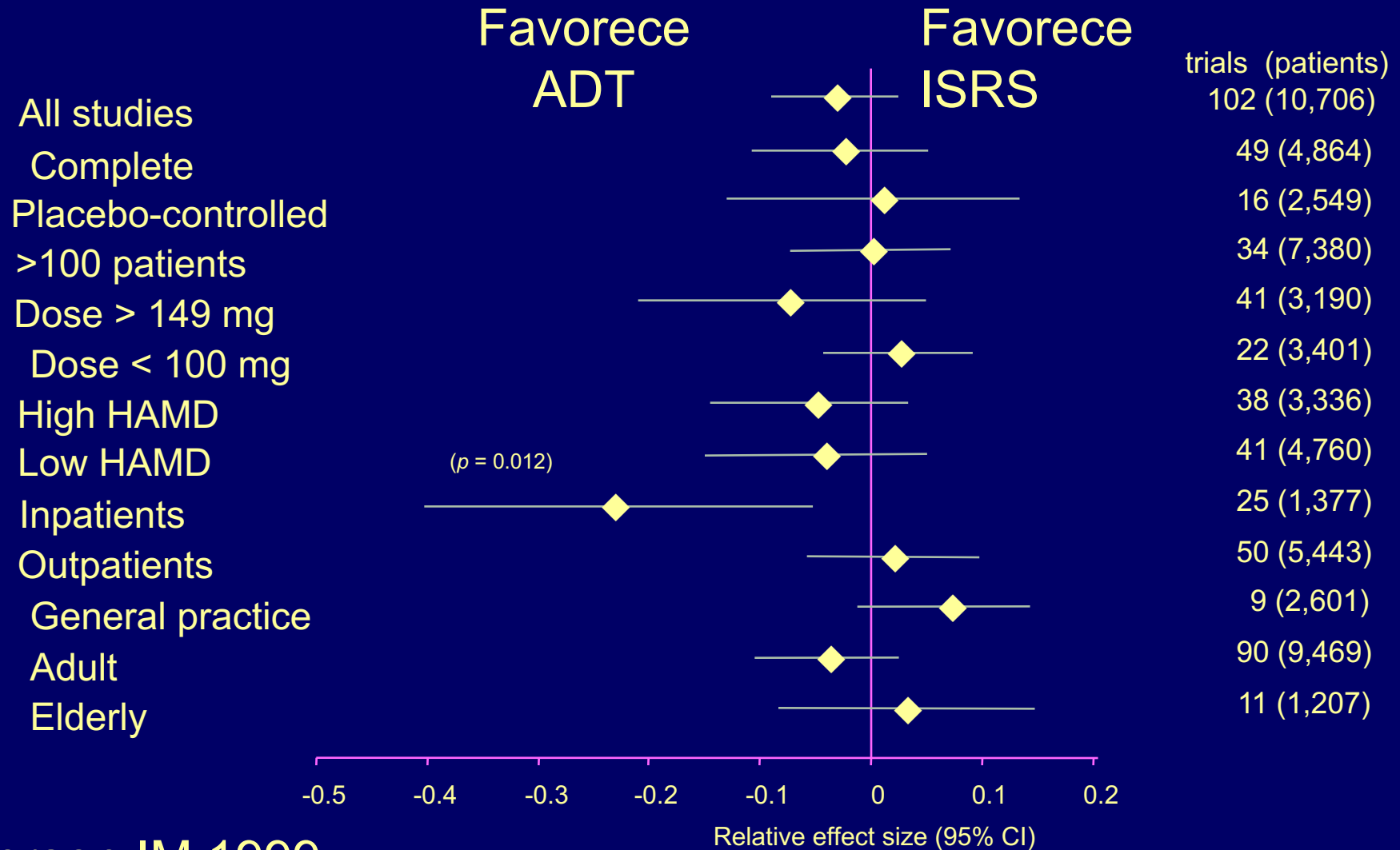
Venlafaxina

*Antagonista de
receptores
monoaminérgicos*



Mirtazapina

Comparação antidepressivos tricíclicos vs. ISRS



Valores de Ki (em nM) de antidepressivos tricíclicos

Antidepressivo	Muscarínico	H ₁	α ₁
Imipramina	91	11	91
Amitriptilina	18	1,1	27
Clomipramina	37	31,2	39
Desipramina	196	110	130

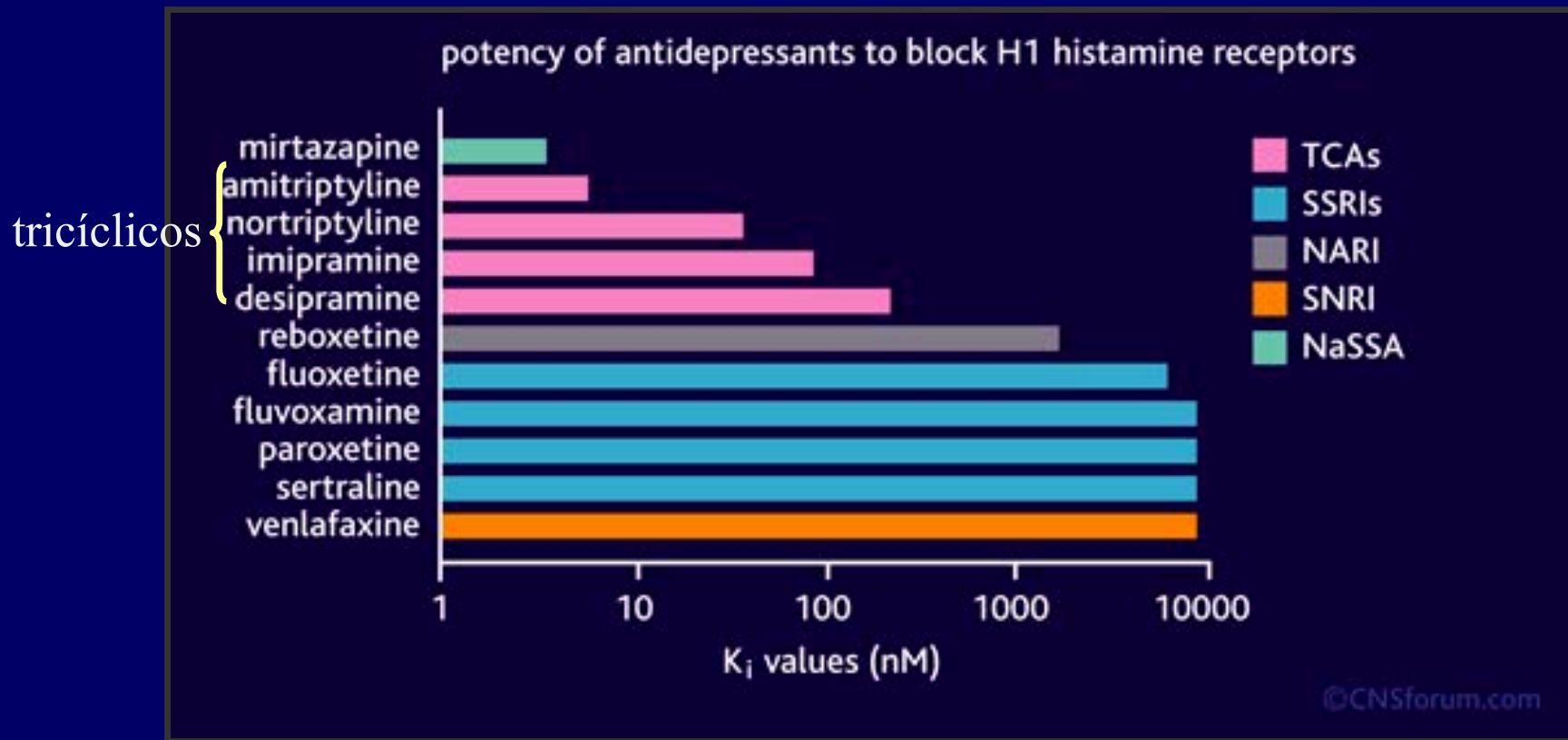
↓
Efeitos anticolinérgicos

↓
Sedação, ganho de peso

↓
Hipotensão postural

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/K_d}$$

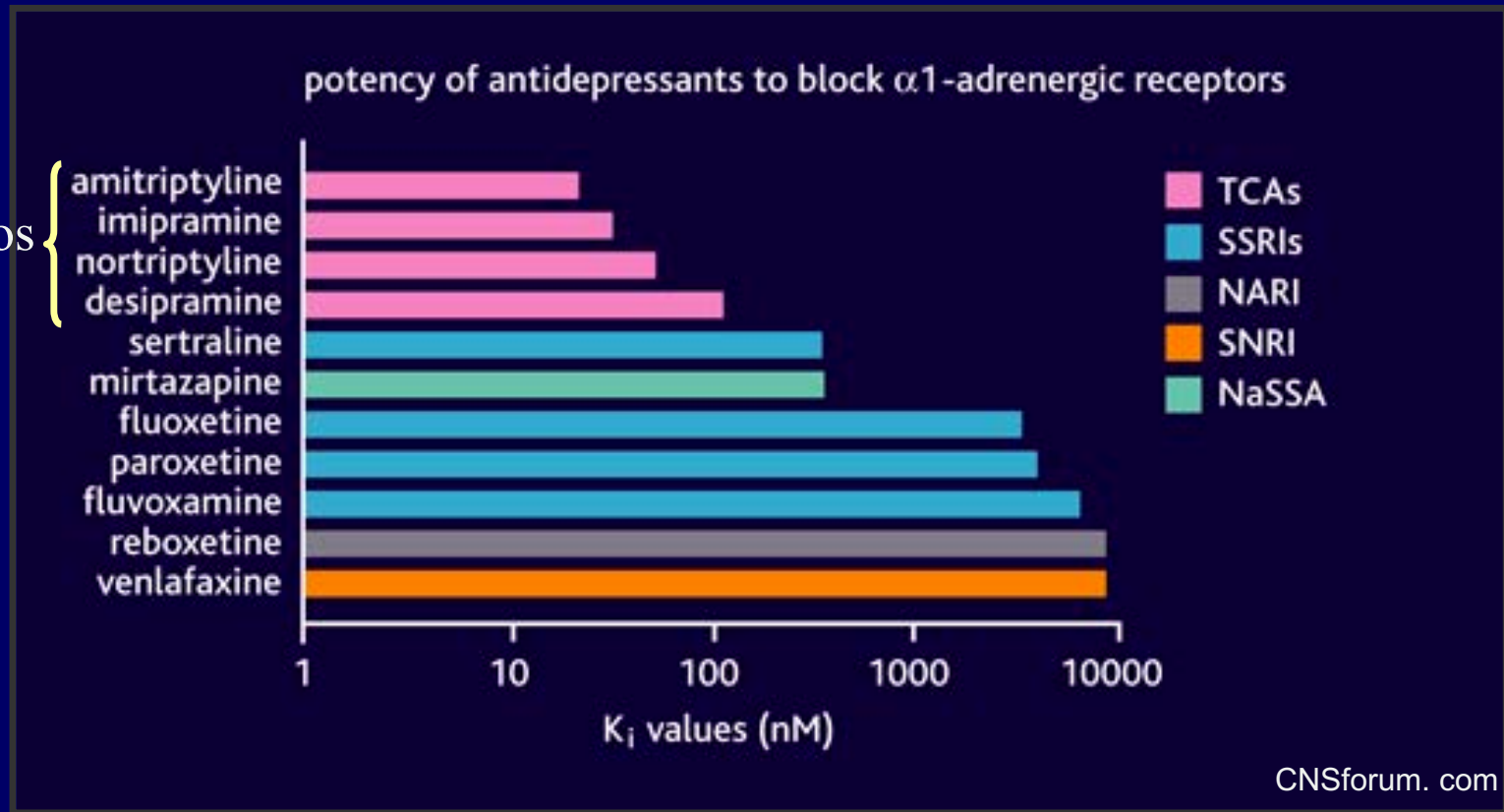
Antidepressivos tricíclicos têm maior incidência de efeitos colaterais associados ao bloqueio de receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos de tipo 1



Conseqüências bloqueio H1: sedação, ganho de peso

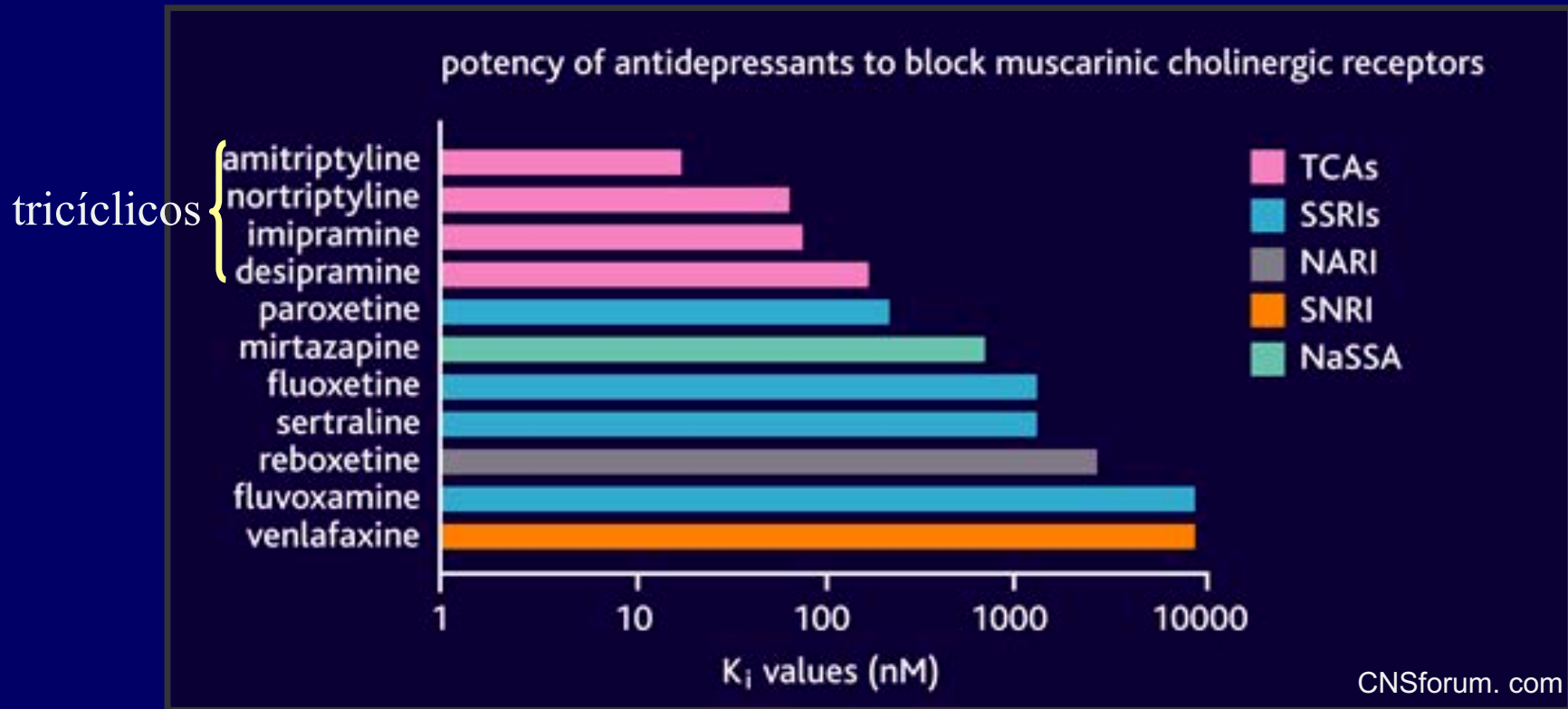
Antidepressivos tricíclicos têm maior incidência de efeitos colaterais associados ao bloqueio de receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos de tipo 1

tricíclicos {

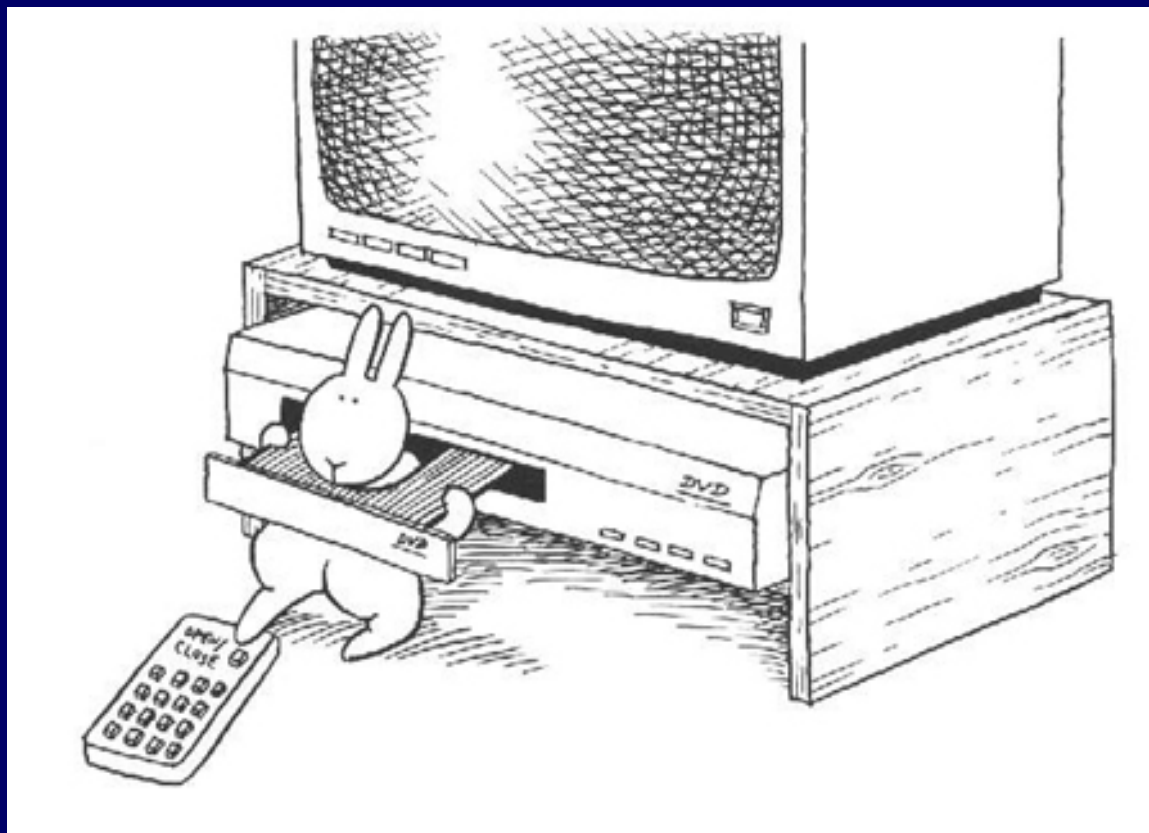


Consequências bloqueio alfa-1: hipotensão postural, dificuldades de ejaculação

Antidepressivos tricíclicos têm maior incidência de efeitos colaterais associados ao bloqueio de receptores muscarínicos, alfa-adrenérgicos e histamínicos de tipo 1



Consequências bloqueio muscarínico: boca seca, constipação, visão borrada, retenção urinária



Risco de suicídio é maior
com antidepressivos
tricíclicos

Antidepressivos tricíclicos: diminuição da condução cardíaca em concentrações tóxicas
(ex. 5 a 6 x dose máxima diária de imipramina pode ser fatal)

	Capacidade de alteração na condução cardíaca em conc. tóxicas
<u>Imipramina</u>	Sim
Amitriptilina	Sim
Desipramina	Sim
Maprotilina	Sim
Amoxapina	Baixa
Mianserina	Baixa
Trazodona	Baixa
<u>Fluoxetina</u>	Baixa
Bupropiona	Baixa
Alprazolam	Ausenta

Moratalidade por antidepressivos: mortality/self poisoning

Table 1
Risk of fatality from mood disorder medication overdose

Medication	Relative Toxicity Index
TCAs	
Lowest risk: amitriptyline	1.0
Highest risk: doxepin	2.6
Average of 7 studied TCAs	1.6
SNRIs	
Venlafaxine	0.29
NaSSA	
Mirtazapine	0.22
SSRIs	
Lowest risk: fluvoxamine	0
Highest risk: citalopram	0.12
Average of 5 studied SSRIs	0.06

Abbreviation: NaSSA, noradrennergic and specific serotonergic antidepressant.

Data from Hawton K, Bergen H, Simkin S, et al. Toxicity of antidepressants: rates of suicide relative to prescribing and non-fatal overdose. *Br J Psychiatry* 2010;196:354–8.

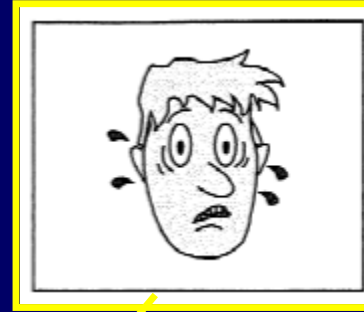
Agitação (13%)



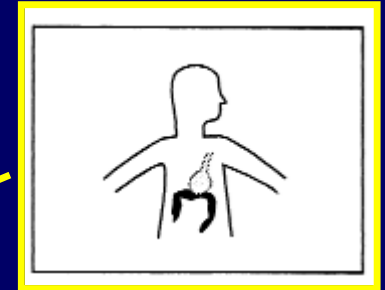
Náusea/vômitos (20-30%)



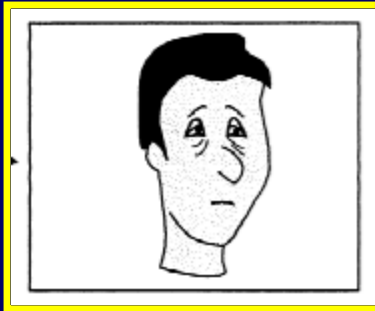
Ansiedade (12%)



Diarréia (12%)

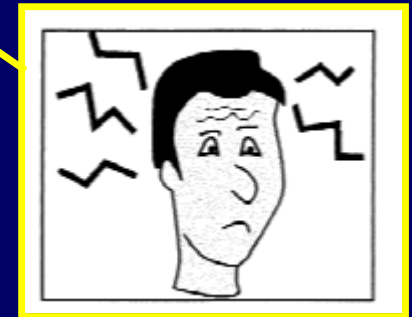


Insônia (9-26%)

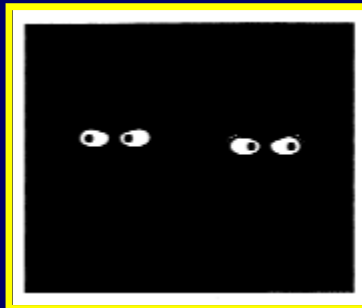


**Efeitos adversos
ISRSs
(ex. Fluoxetina)**

**Dor de cabeça
(16,6%)**



Disfunção sexual



**Interação de
drogas (inibição
isoenzimas
citocromo P450)**



Suicídio(?)

Incidência de efeitos adversos de antidepressivos de segunda geração

Table 2
Antidepressant side-effect frequency %

Drug	Diarrhea	Dizziness	Headache	Insomnia	Nausea
Bupropion	8.7	12.5	27.2	11–40	9–24
Citalopram	8	Up to 14	Up to 18	Up to 15	21
Duloxetine	7–13	6–17	NR	8–16	11
Escitalopram	6–14	4–7	24	7–14	15–18
Fluoxetine	12	2–11	16.6	9–26	20–30
Fluvoxamine	NR	NR	14.5	NR	22.2
Mirtazapine	8.8	12	12	8	↑ Appetite 17
Paroxetine	18	4–6	17–27	Up to 24	26
Sertraline	13–24	6–17	25	12–28	13–30
Venlafaxine	5.5	11–24	25–38	14–24	22–58

Abbreviation: NR, not reported.

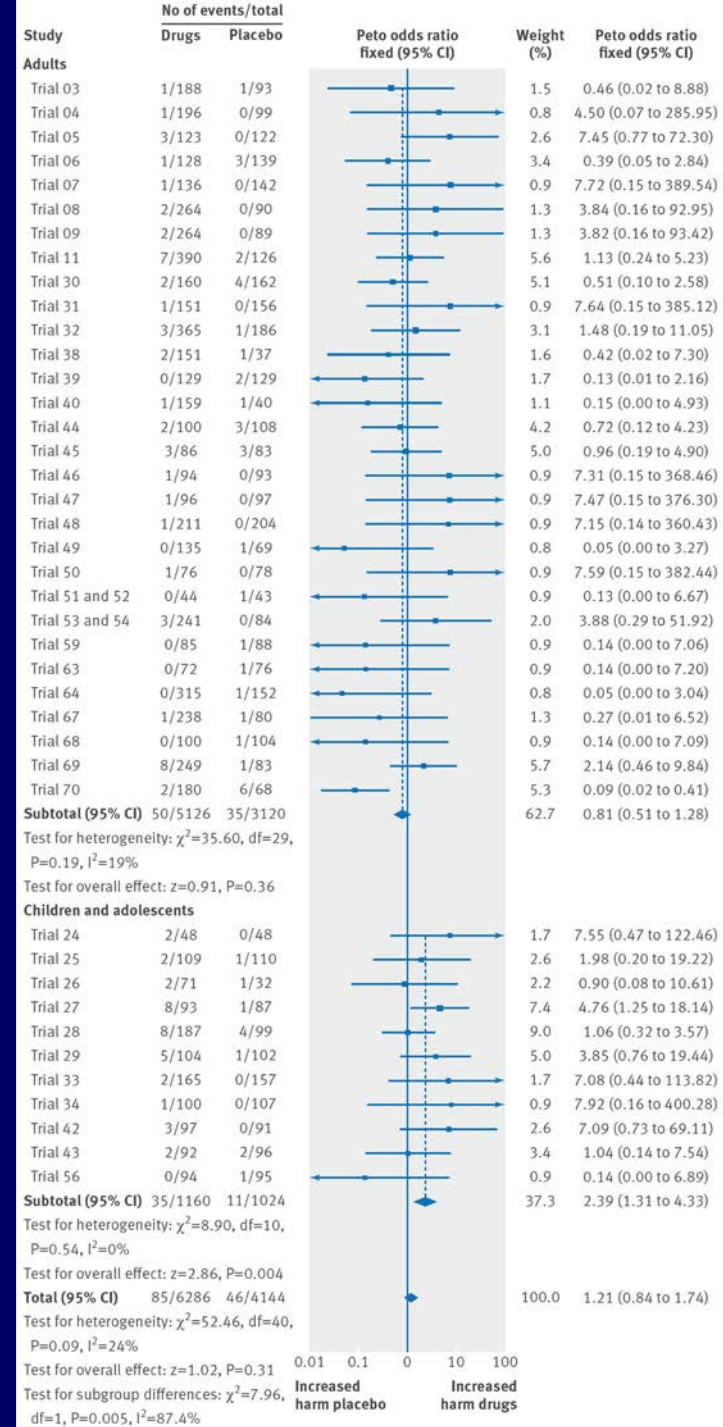
Data from Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, et al. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2005;143(6):415–26.

Aumento de risco de suicídio em adultos jovens, adolescentes e crianças?

Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports

Brit Med J 2016

Tarang Sharma,^{1,2} Louise Schow Guski,^{1,2} Nanna Freund,^{1,2} Peter C Gøtzsche^{1,2}

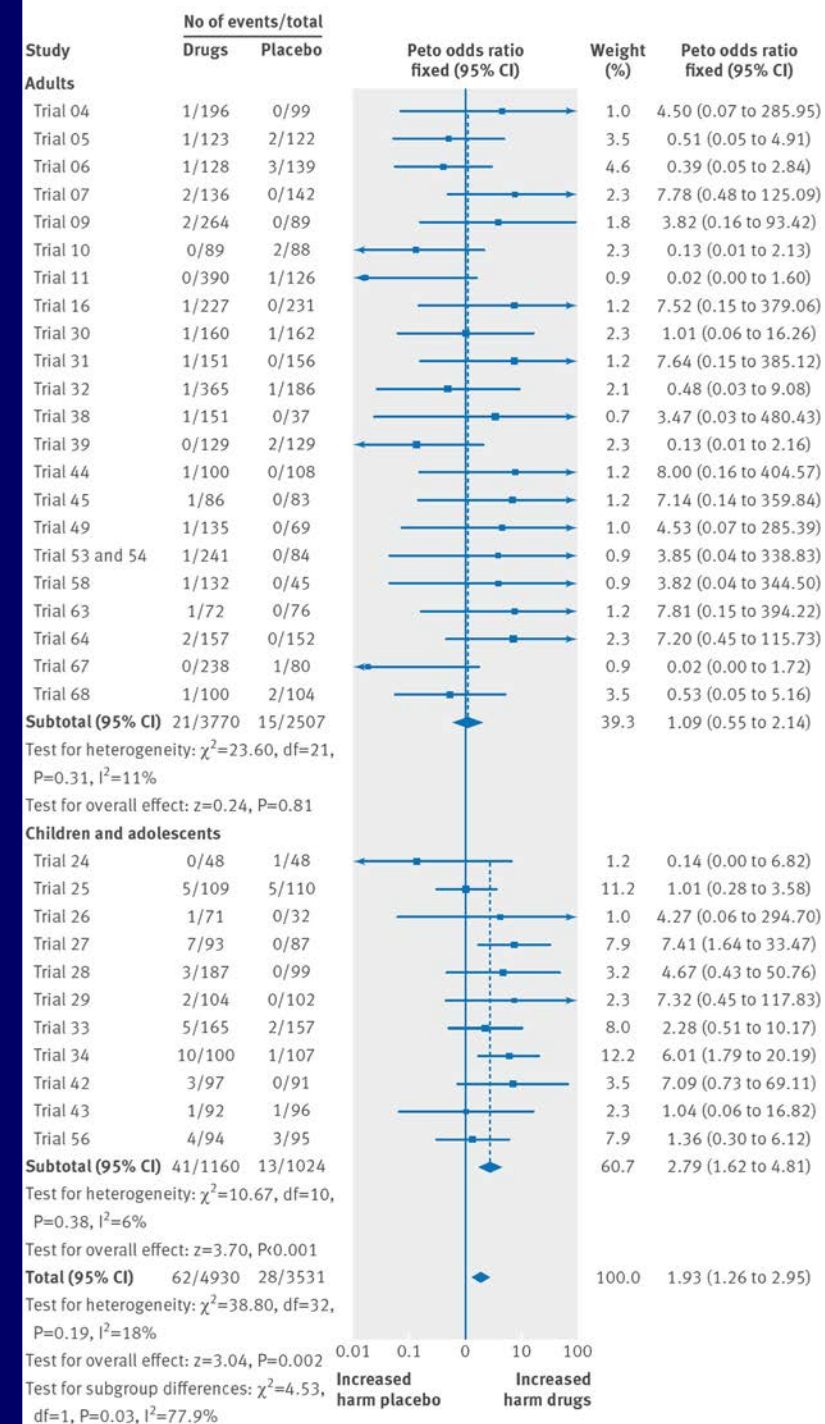


Aumento de comportamento agressivo em adultos jovens, adolescentes e crianças?

Suicidality and aggression during antidepressant treatment: systematic review and meta-analyses based on clinical study reports

Brit Med J 2016

Tarang Sharma,^{1,2} Louise Schow Guski,^{1,2} Nanna Freund,^{1,2} Peter C Gøtzsche^{1,2}

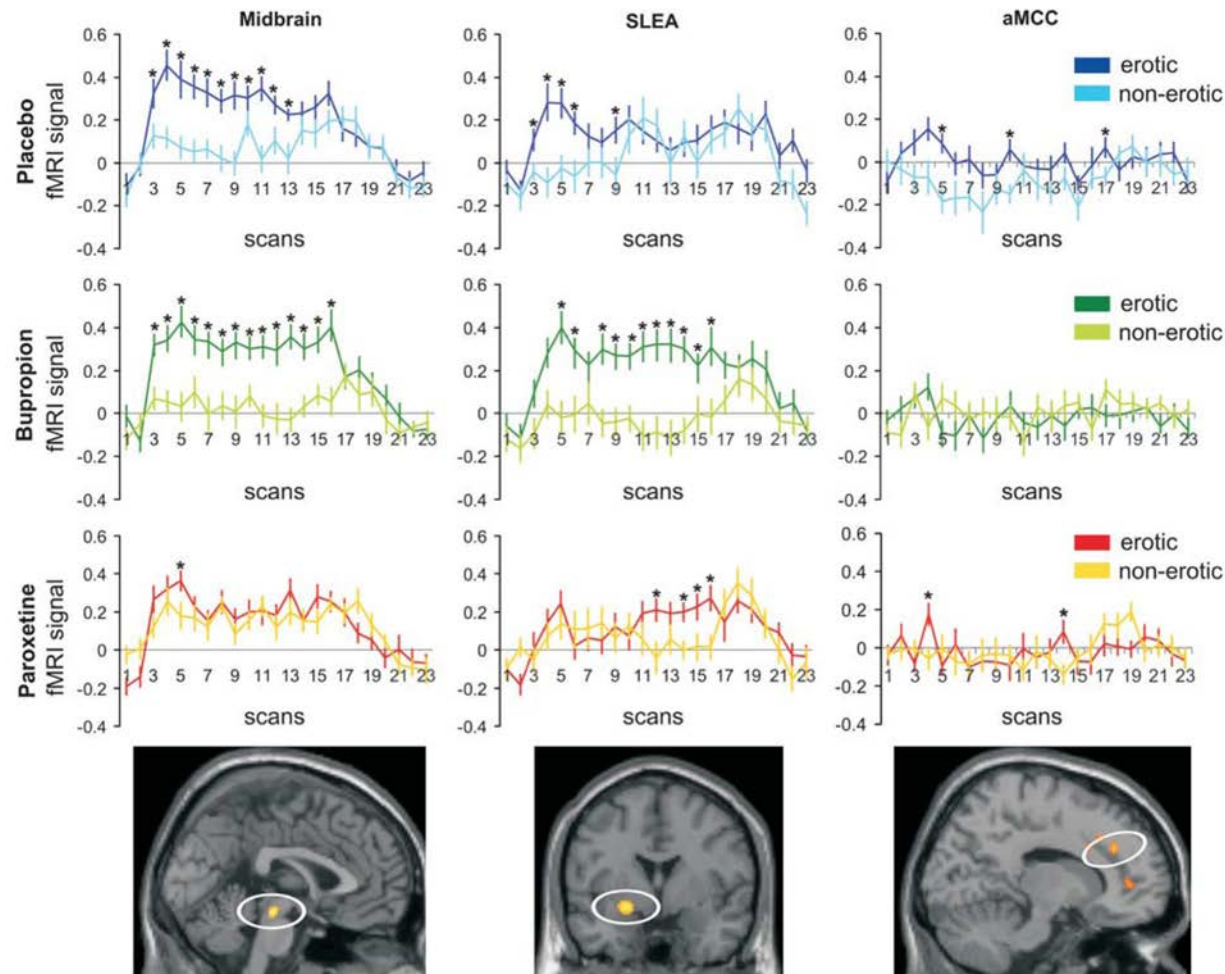
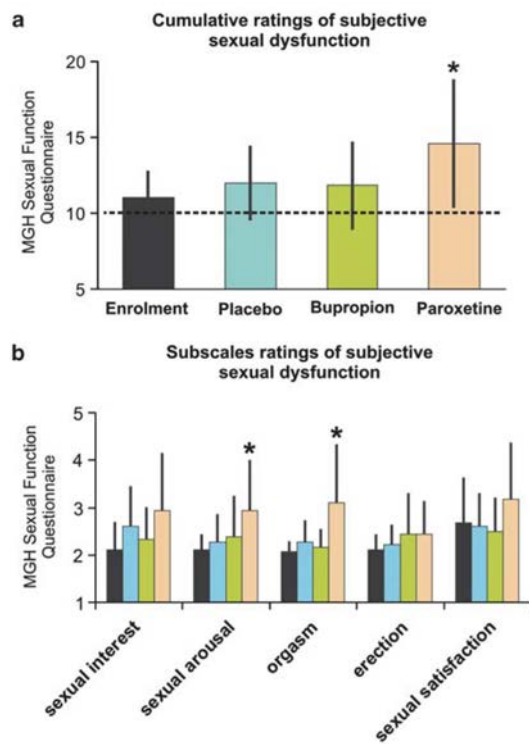
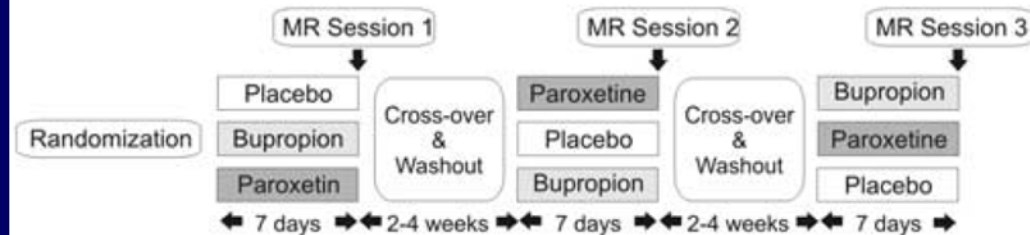


Incidência (%) de disfunção sexual com ISRSs

Efeito adverso	Método de coleta	Fluoxe- tina	Paroxe- tina	Sertra- lina	Fluvo- xamina
Disfunção Sexual (qualquer sintoma)	Queixa espontânea	20	22	16	
	Questionamento sistemático	54	65	56	59
Disfunção erétil/dificuldades de lubrificação vaginal	Questionamento sistemático	16	35	16	10
Retardo do orgasmo ou ejaculação	Questionamento sistemático	34	48	37	31

Neural Correlates of Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Placebo-Controlled fMRI Study on Healthy Males Under Subchronic Paroxetine and Bupropion

Birgit Abler^{1,4}, Angela Seeringer^{2,4}, Antonie Hartmann¹, Georg Grön¹, Coraline Metzger³, Martin Walter³ and Julia Stingl¹



Paroxetina diminuir
ativação de áreas
encefálicas por filme
erótico

UMA PÍLULA
PODE MUDAR
SUA VIDA

JUDE LAW ROONEY MARA CATHERINE ZETA-JONES CHANNING TATUM

TERAPIA DE RISCO

UM FILME DE STEVEN SODERBERGH
ESCRITO POR SCOTT Z. BURNS

ENDICAME ENTERTAINMENT em associação com
FLORIAN FOUNTAIN ENTERTAINMENT apresenta
JUDE LAW ROONEY MARA CATHERINE ZETA-JONES
e CHANNING TATUM "THE EFFECTS" por CHARLIE CHOLIZ, S.A.
com THOMAS NEWMAN "MUSIC BY" e JACQUES-LOUIS COMBARNOUS
"THE JAMES O. STEIN MICHAEL POLANSKY BIOGRAPHY" por
"THE JAMES O. STEIN MICHAEL POLANSKY BIOGRAPHY" por
"THE JAMES O. STEIN MICHAEL POLANSKY BIOGRAPHY" por
"THE JAMES O. STEIN MICHAEL POLANSKY BIOGRAPHY" por

www.terapiaderisco.com.br

Efeitos adversos
ISRSs



Custos aproximados de alguns antidepressivos (Reais-2011) tratamento mensal

Imipramina	Genérico	23,00
Fluoxetina	Genérico	28,00
	Prozac	65,00
Escitalopram	Genérico	60,00
	Lexapro	165,00
desvenlafaxina	Pristiq	128,00
duloxetina	Cymbalta	168,00

Duloxetina: 3a. “best selling drug” nos USA em 2012 (aproximadamente 1,3 bilhões/dólares)

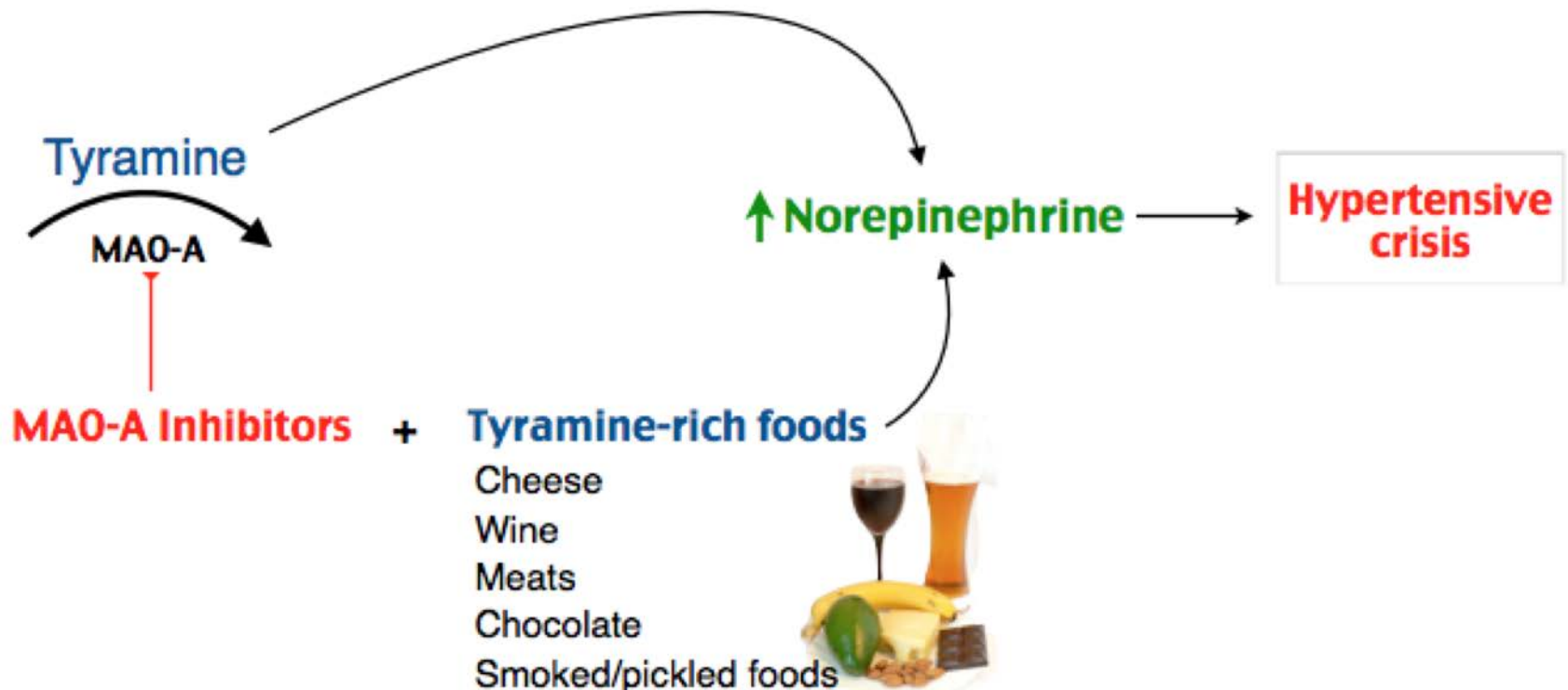
Citation: Cipriani A, Koesters M, Furukawa TA, Nosè M, Purgato M, Omori IM, Trespidi C, Barbui C. Duloxetine versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD006533. DOI:

Duloxetine versus other antidepressive agents for depression

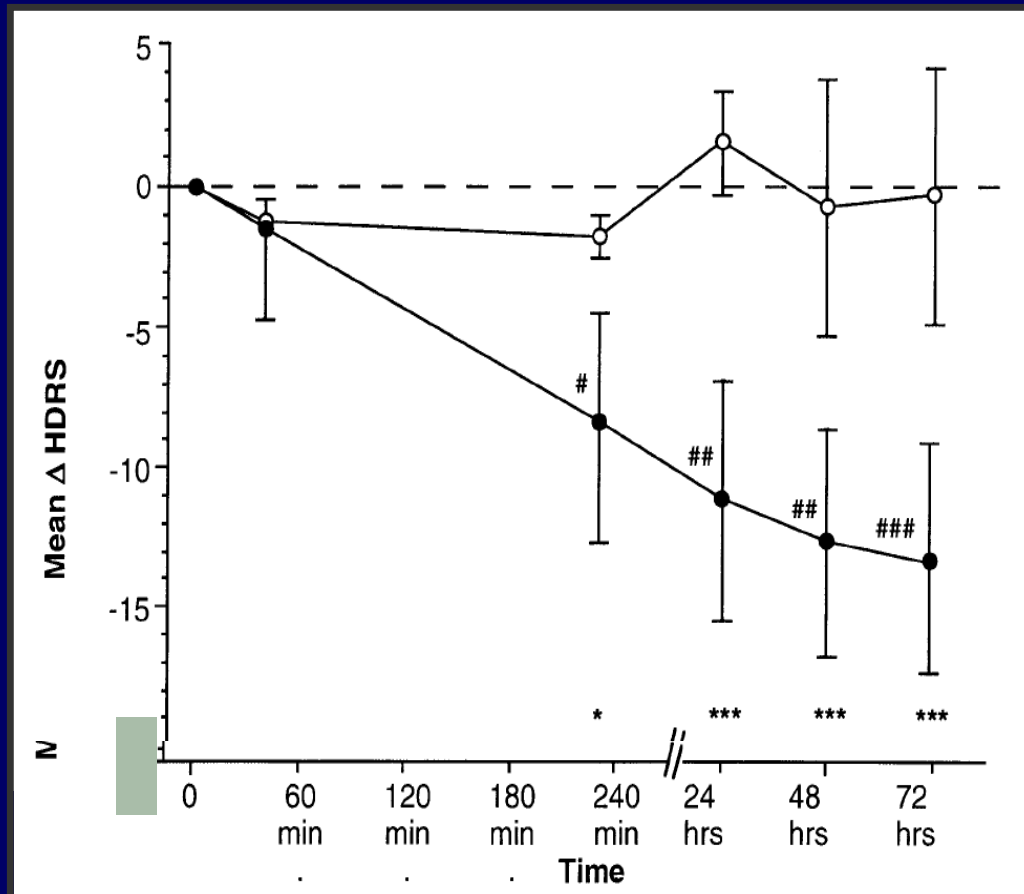
Although pharmacological and psychological interventions are both effective for major depression, antidepressant drugs remain the mainstay of treatment in moderate to severe major depression. During the last 20 years, newer compounds (such as selective serotonin reuptake inhibitors and dual action agents such as serotonin noradrenalin reuptake inhibitors) have progressively become the most commonly prescribed antidepressants. Duloxetine hydrochloride, one of the most recent antidepressants introduced in the market, is a selective serotonin noradrenergic reuptake inhibitor for oral administration. In the present review we assessed the evidence for the efficacy, acceptability and tolerability of duloxetine in comparison with all other antidepressants in the acute-phase treatment of major depression. Sixteen randomised controlled trials (5735 participants) were included. Duloxetine was not more effective than some other new antidepressant agents in the acute-phase treatment of major depression, and it was less well tolerated than escitalopram and venlafaxine as more patients allocated to duloxetine withdrew treatment before study end. However, due to the limited number of studies per comparison these results should be interpreted with caution.

Problemas com os inibidores irreversíveis da MAO: a reação do “queijo e vinho”

Tyramine Reaction



Hipótese glutamatérgica: tratamento AGUDO com doses baixas de Ketamina induz efeito antidepressivo rápido em humanos
Efeitos são dissociados dos efeitos psicotomiméticos, persistindo por até uma semana



Ketamina:

↓ função MNDA

↑ função AMPA

Eficácia da ketamina (infusão repetida, até 6 x em duas semanas) em depressão resistente

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES
Issue: Qatar Clinical Neuroscience Conference

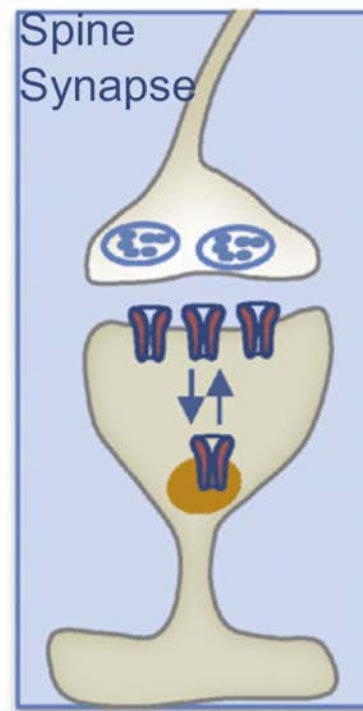
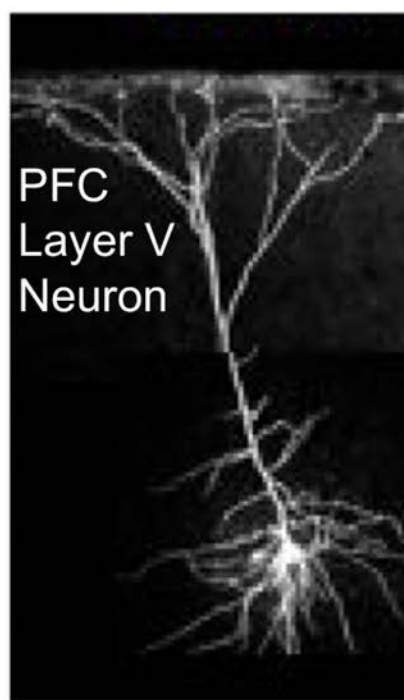
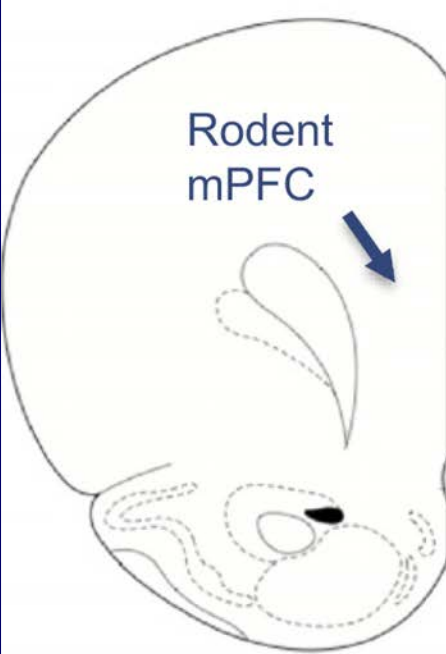
The promise of ketamine for treatment-resistant depression: current evidence and future directions

Kaitlin E. DeWilde,¹ Cara F. Levitch,¹ James W. Murrough,¹ Sanjay J. Mathew,² and Dan V. Iosifescu¹

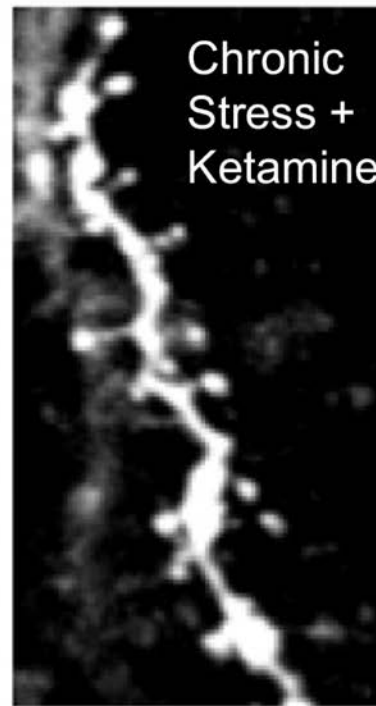
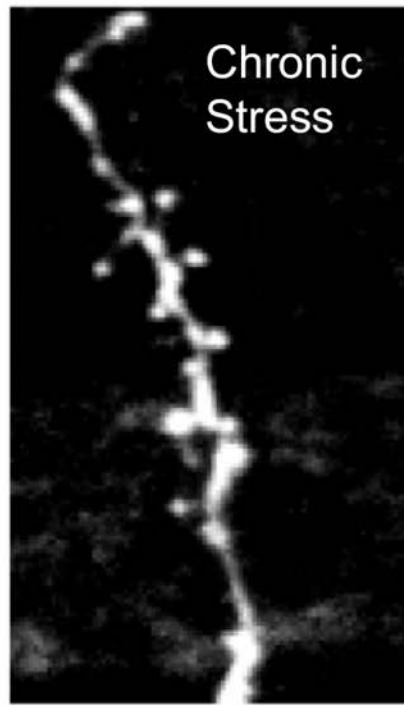
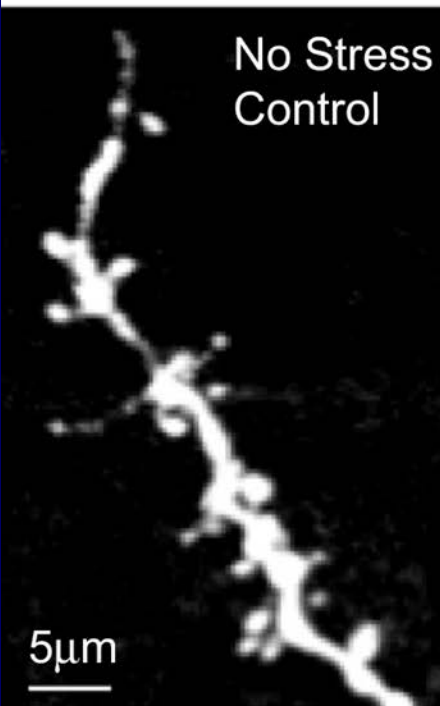
Table 2. Studies of repeated dose IV ketamine administration in patients with MDD

Study	Method	No. of patients (<i>n</i>)	Design	Treatment response ^a (%)
aan het Rot <i>et al.</i> ⁴⁹	IV	10	Open label	65%
Murrough <i>et al.</i> ¹⁶	IV	24	Open label	70.8%
Diamond <i>et al.</i> ¹²	IV	28	Open label	29%
Rasmussen <i>et al.</i> ⁵⁰	IV	10	Open label	80%
Segmiller <i>et al.</i> ⁵¹	IV	6	Open label (esketamine)	50%

^aResponse is defined as $\geq 50\%$ reduction in depressive symptoms (e.g., HAM-D or MADRS score) 24 h following IV ketamine.

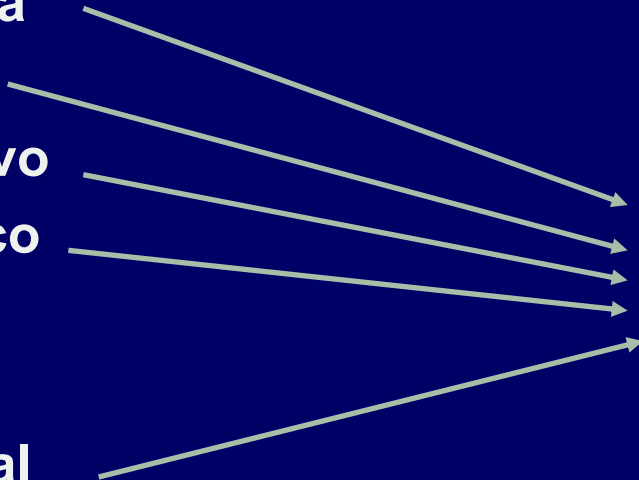


Stress diminui arborização dendrítica e número de espinhas dendríticas.
Efeito revertido por ketamine



Antidepressivos, particularmente os inibidores seletivos de recaptação de serotonina, também são drogas de escolha no tratamento de vários transtornos de ansiedade

- **Ansiedade generalizada**
- **Pânico**
- **T. obsessivo-compulsivo**
- **Estresse pós-traumático**
- **Estresse agudo**
- **Fobia simples**
- **Ansiedade (fobia) social**
- **Agorafobia sem T. de pânico**
- **Ansiedade devido a condição médica geral**
- **Ansiedade induzido por substâncias químicas**
- **Ansiedade atípica**



Antidepressivo

Table 3 FDA-approved indications for second-generation antidepressant medications	
Medication Name	FDA-Approved Indication
Bupropion	Depression
Bupropion SR	Depression
Bupropion ER	Depression Seasonal affect dis
Citalopram	Depression
Cymbalta	Depression GAD Diabetic pain DPNP
Desvenlafaxine	Depression
Escitalopram	Depression GAD
Fluoxetine	Depression OCD PD Bulimia
Fluvoxamine	OCD
Fluvoxamine ER	OCD Social anxiety disorder
Maprotiline	Depression
Mirtazapine	Depression
Paroxetine	Depression OCD PD GAD Social anxiety disorder PTSD
Paroxetine CR	Depression PD Social anxiety disorder PMDD
Paroxetine mesylate	Depression OCD Panic GAD
Sertraline	Depression OCD Panic disorder Social anxiety disorder Premenstrual dysforia PMDD PTSD
Venlafaxine	Depression
Venlafaxine ER	Depression Panic disorder GAD Social anxiety disorder

Abbreviations: DPNP, diabetic peripheral neuropathic pain; OCD, obsessive compulsive disorder; PMDD, premenstrual dysphoric disorder; Seasonal affect dis, seasonal affective disorder.

Data from Illinois BBo. Antidepressant agents step therapy criteria with medical diagnoses option. Chicago (IL): Blue Cross and Blue Shield of Illinois; 2010.

Antidepressivos,
particularmente os
inibidores seletivos
de recaptação de
serotonina, também
são úteis no
tratamento de vários
outros transtornos
como dor diabética,
disforia pré-
menstrual e bulimia

Thronson et al. Med Clin
North Am 2014

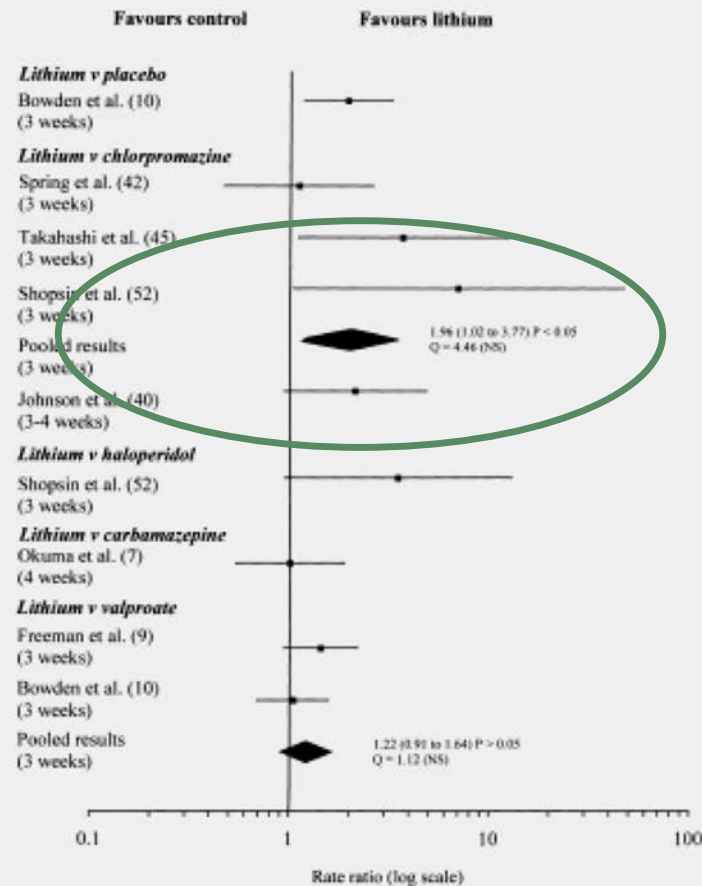
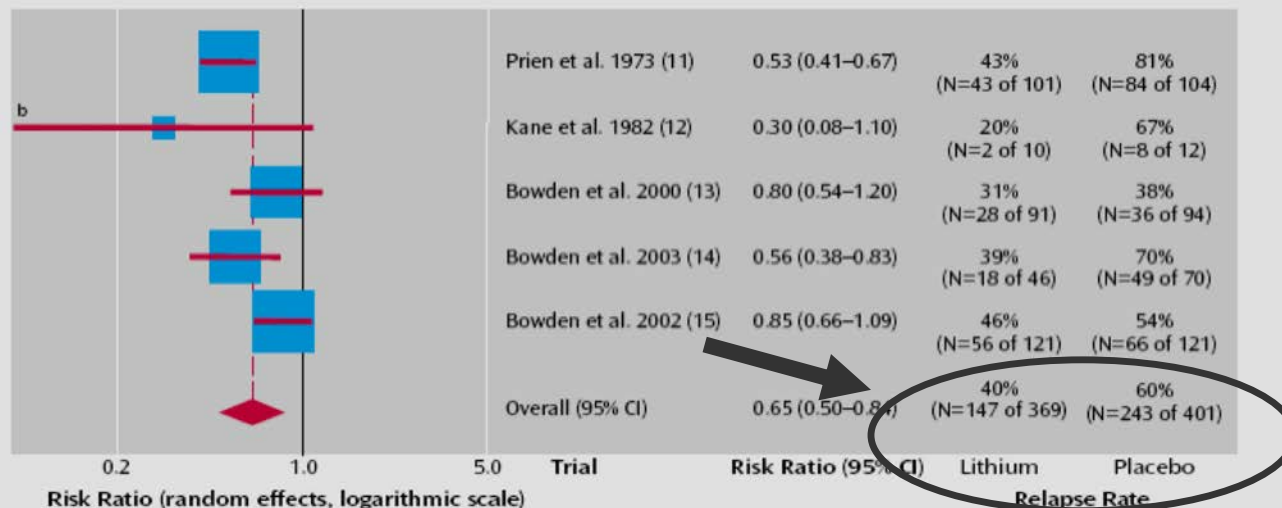


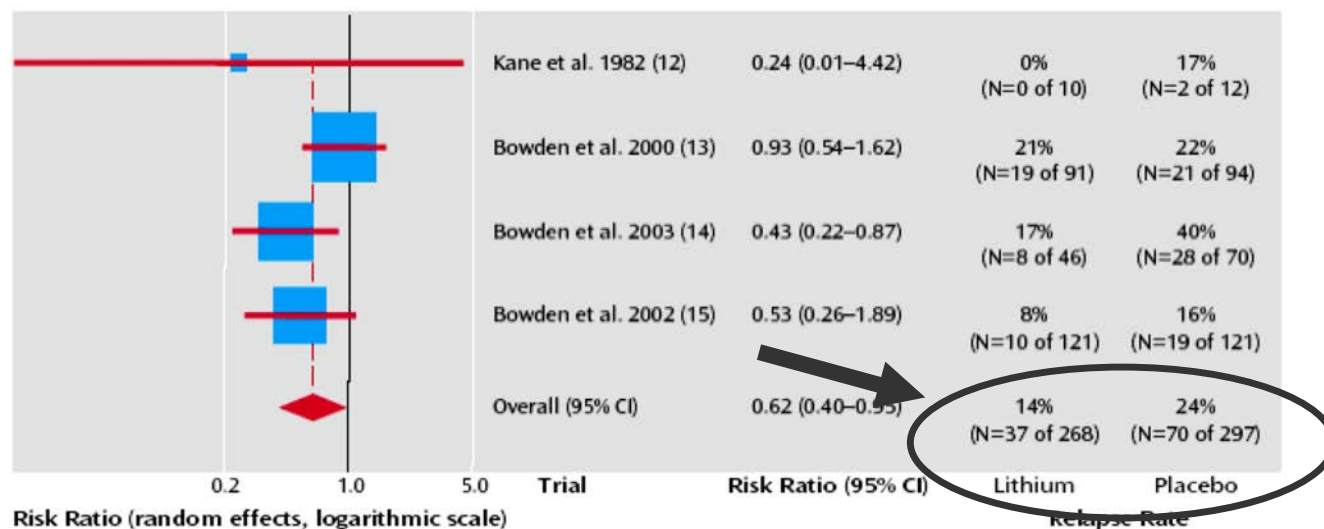
Fig. 2. Rate ratios (95% confidence intervals) for response with lithium and controls. Individual rate ratios (solid lines) are shown along with the pooled estimate of effect (black lozenges). Times of assessments are shown in parentheses.

**Eficácia do
tratamento de
crise aguda de
mania por lítio**

Eficácia da prevenção de recorrência de crise por lítio



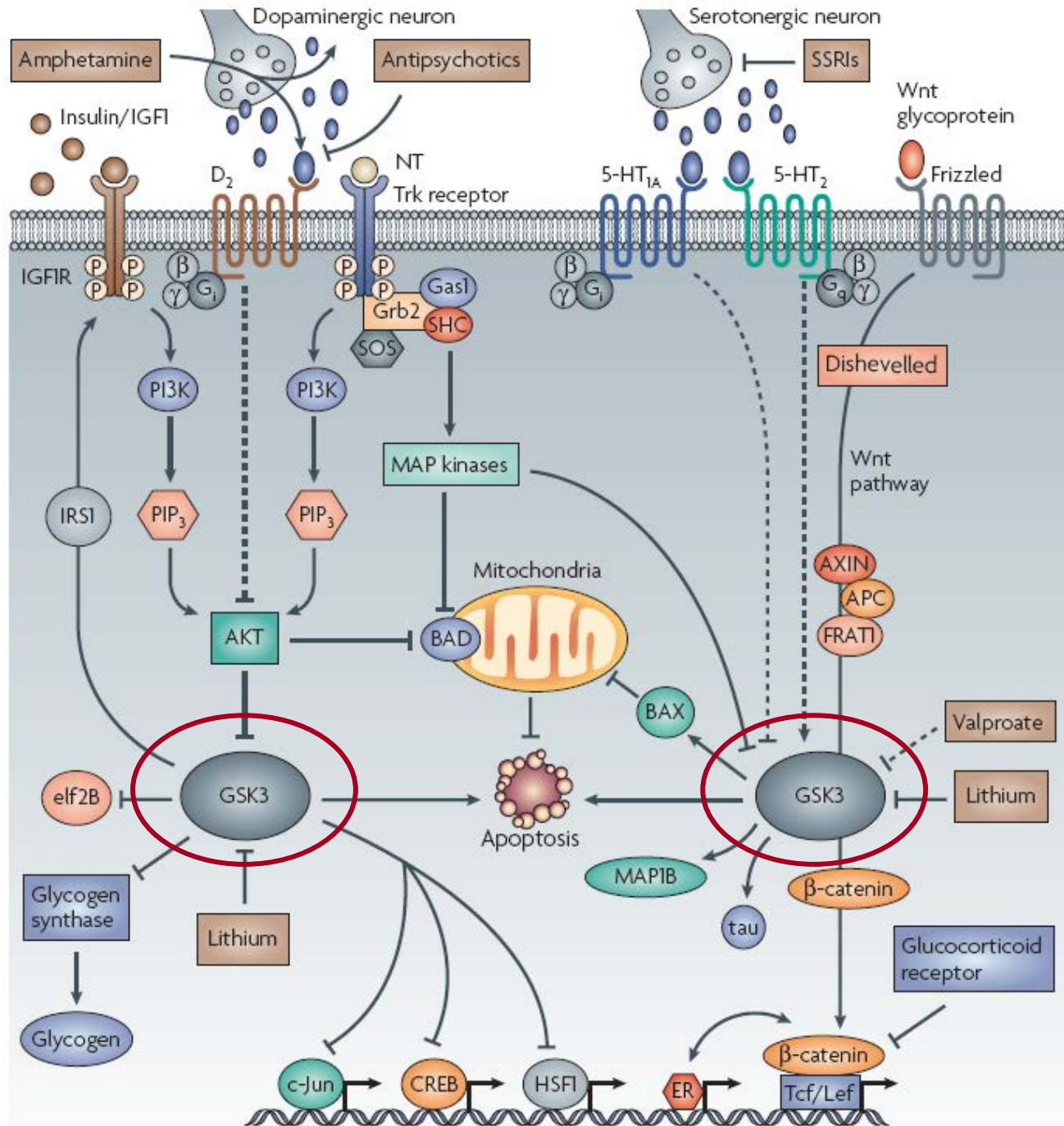
Prevenção de qualquer recorrência por lítio



Prevenção de recorrência de crise maníaca

Mecanismos propostos para os efeitos do Lítio

- bloqueia sinais comportamentais de supersensibilidade de receptores dopaminérgicos
- efeitos sobre Na e 5HT semelhantes aos antidepressivos
- inibe aumento de AMPc
- inibe a formação de fosfoinositóis (inibe PKC)
- altera cinética e distribuição de ions como sódio, potássio e magnésio
- altera proteínas-G (mantém em estado menos ativo)
- alterações na expressão gênica (c-fos, segundo mensageiros, neuropeptídeos, receptores de glicocorticóide, fatores neuroprotetores, ex β -cell lymphocyte protein-2, bcl-2)
- alterações em “nodos” cruciais envolvidos em relacionados a metabolismo energético, neuroplasticidade, neurogênese e sobrevivência neuronal (ex. GSK3)



Convergência de
vias de sinalização
em “**nodos**”
cruciais (ex.
glicogênio sintase
quinase 3β)
relacionados a
metabolismo
energético,
neuroplasticidade,
neurogênese e
sobrevivência
neuronal