

O uso do **brexpiprazol** nos tratamentos de **sintomas ansiosos** e da **irritabilidade na depressão**

“Doutor, o tratamento me deixou um pouco melhor, mas ainda me sinto **irritado** e **ansioso**.”



Ouçá também o podcast com o Dr. Márcio Antonini Bernik.

 **DISPONÍVEL NO SPOTIFY!**



Dr. MÁRCIO ANTONINI BERNIK – CRM/SP: 51.358

- Médico Psiquiatra. Doutor em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Coordenador do Programa de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.



Dr. RICARDO CASTILHO – CRM/SP: 173.247

- Médico Psiquiatra. Colaborador do Programa de Ansiedade do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Introdução

O transtorno depressivo maior (TDM) se caracteriza por ser um transtorno de humor com episódios de depressão recorrente e sem história de episódios de mania ou hipomania. O TDM possui critérios diagnósticos que foram mantidos desde a 4ª edição, de 1994, até a 5ª edição revisada, de 2022, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) da Associação Psiquiátrica Americana. Os critérios diagnósticos para um episódio depressivo maior incluem pelo menos um de dois sintomas cardinais - humor deprimido ou falta de interesse e prazer - e outros sintomas como alterações do apetite, distúrbios do sono, agitação ou retardo psicomotor, ideação de morte ou suicídio, redução de interesse na vida e sentimentos de culpa, entre outros.

Ao menos cinco desses sintomas devem estar presentes por pelo menos duas semanas, na maior parte do tempo.¹⁻⁴

O episódio depressivo maior não infreqüentemente apresenta resposta clínica incompleta após o uso de medicamentos como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (ATC), entre vários outros medicamentos da classe dos antidepressivos.⁵

Em vista do fato da comorbidade entre ansiedade e depressão ser mais a regra que a exceção, nas duas últimas edições do DSM, sintomas ansiosos associados ao TDM são destacados com um especificador.^{3,4} O TDM com sofrimento ansioso se caracteriza pela ocorrência simultânea de dois de cinco sintomas específicos durante um episódio depressivo, na maior parte do tempo. Esses sintomas são: **(1) sentir-se nervoso ou tenso; (2) temer que algo horrível aconteça; (3) sentir que a qualquer momento pode perder o controle de si; (4) apresentar preocupações que comprometem a concentração e, por fim, (5) sentir-se incomumente inquieto.** Um alto nível de ansiedade no episódio depressivo está associado a um pior prognóstico, com maior risco de suicídio, maior cronicidade do transtorno e pior resposta ao tratamento⁴, com maior probabilidade de ter resposta insuficiente e menor taxa de remissão à monoterapia antidepressiva.^{5,6} Para esses pacientes, também considerando casos de resposta insatisfatória aos antidepressivos, a literatura demonstra que a associação de antipsicóticos atípicos pode ser uma solução eficaz.^{7,8}

Outro sintoma presente com grande frequência no TDM, nos transtornos de ansiedade e, principalmente, nos quadros com comorbidade é a irritabilidade, que não faz parte dos critérios formais do diagnóstico de TDM em adultos⁴,

apesar de ser relatada por 30% a 50% dos pacientes nos episódios depressivos e que, também, está associada à maior gravidade, com pior curso clínico em longo prazo.⁹⁻¹²

O TDM com irritabilidade compartilha diversas características com depressão com sofrimento ansioso. As características sociodemográficas, por exemplo, são muito semelhantes entre ambos os quadros, com maior prevalência em mulheres, maiores taxas de desemprego, piores níveis educacionais, menor *status* profissional e pior qualidade de vida. **Além das características clínicas sociodemográficas, a depressão com sofrimento ansioso e a irritabilidade aumentada também compartilham características clínicas, maior tendência à cronicidade, maior gravidade dos sintomas depressivos e maior risco de suicídio.**^{5,6,11}

A presença de sintomas de irritabilidade no TDM eleva a probabilidade de haver depressão ansiosa, na comparação com o TDM sem irritabilidade, e o oposto também ocorre, com maior probabilidade de pacientes com depressão ansiosa apresentarem sintomas de irritabilidade.¹¹ Savage¹² identificou a presença de irritabilidade como preditora de sintomas depressivos/ansiosos na final da infância e início da adolescência¹², enquanto Stringaris¹³ encontrou que a irritabilidade na adolescência se correlaciona com transtornos depressivos e de ansiedade autorrelatados após 20 anos.¹³

Apesar dos sintomas residuais do TDM, como irritabilidade e sintomas ansiosos, serem prevalentes ao longo do curso do transtorno, a literatura científica para tratá-los ainda se mostra escassa.

Nesse cenário, o brexpiprazol, um antipsicótico atípico, destaca-se pelo seu desempenho em estudos para reduzir esses sintomas. O brexpiprazol é uma medicação desenvolvida a partir do aripiprazol, com indicação no Brasil para tratamento adjunto do transtorno depressivo maior. O seu mecanismo farmacológico envolve as ações agonista parcial de receptor dopaminérgico D₂, agonista parcial do receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} e antagonista dos receptores 5-HT_{2A}, α_{1B} e α_{2C} . Essa medicação também revela um perfil de efeito colateral mais tolerável em relação a outros medicamentos da mesma classe, como o próprio aripiprazol.¹⁵

Neste material, **discutiremos o caso clínico de um paciente com diagnóstico de TDM/episódio recorrente e com sintomas ansiosos, somado à presença de um forte componente de irritabilidade.** Dissertaremos sobre qual arsenal terapêutico foi utilizado para atingir a remissão dos sintomas e o retorno ao estado de funcionamento anterior.

Caso clínico



Identificação: I.C.L., paciente do sexo masculino, 35 anos, brasileiro, casado, com uma filha de 2 anos. Trabalha como médico radiologista.

Queixa principal: no início, o paciente procurou tratamento médico devido à presença de sintomas que se arrastavam por mais de seis meses, marcados por humor depressivo, anedonia, pensamento de menos-valia, falta de energia, desânimo, redução da libido, isolamento social e insônia terminal.



História da doença atual: história de TDM/episódio único, com presença de sintomas ansiosos e ideação suicida ao longo do episódio.

Conduta na primeira consulta: na avaliação médica da primeira consulta, na qual compareceu acompanhado da esposa, os exames físicos e laboratoriais não demonstravam sinais/sintomas ou alterações que indicassem a presença de outra condição médica. Na ocasião, ele recebeu o diagnóstico de TDM. Nesse momento, iniciou-se o tratamento com sertralina e foi proposta ao casal uma terapia familiar de orientação cognitivo-comportamental (TCC) para lidar com o impacto da depressão na família do paciente.

1º



Acompanhamento: I.C.L. apresentou resposta ao tratamento após atingir a dose de 150 mg/dia de sertralina e oito sessões de psicoterapia. Entretanto, apesar de retomar sua funcionalidade, ainda apresentava sintomas depressivos residuais. Em menos de quatro meses do início do tratamento, na vigência do uso da sertralina, após ser desligado do hospital, onde trabalhava desde o início de sua carreira, o paciente apresentou recidiva do episódio depressivo, contudo com maior intensidade dos sintomas e com ideação suicida. Não havia planejamento estruturado associado à presença de intensificação dos sintomas ansiosos, como medo de perder o controle, preocupações relacionadas à sua situação financeira (que dificultava a concentração nas atividades a ser desempenhadas ao longo do dia), sensação de inquietude e irritabilidade, com explosões de raiva no domicílio com familiares, com agressão verbal, sem agressão física.

Conduta no retorno: nesse momento, foi associada a quetiapina, a fim de reduzir os sintomas ansiosos, a irritabilidade e evitar novas explosões de raiva. Essas medicações foram otimizadas com as doses diárias de 200 mg/dia de sertralina e de 200 mg de quetiapina, esta última dividida em 150 mg de liberação lenta e 50 mg de liberação imediata, ambas à noite.

Houve melhoras dos sintomas depressivos, como anedonia, pensamento de menos-valia, humor deprimido, e do padrão de sono, porém surgiram outros sintomas associados aos efeitos colaterais das medicações, como disfunção sexual, com redução da libido e anorgasmia, ganho ponderal de 3 kg e seditação excessiva, que comprometia a capacidade de trabalho do paciente. Optou-se, nessa fase do tratamento, pela troca de quetiapina por brexpiprazol, com manutenção da sertralina. O brexpiprazol foi titulado até 2 mg/dia ao longo de um mês, com remissões dos sintomas residuais do episódio depressivo, da irritabilidade e da ansiedade, com melhora da funcionalidade diária, sem a presença da seditação. Os efeitos adversos sexuais também remeteram, pois, devido à melhora do quadro, foi possível a redução da sertralina para 100 mg/dia.



Discussão

Aproximadamente 50% dos pacientes com TDM não respondem satisfatoriamente ao tratamento inicial com antidepressivos, permanecendo com sintomas residuais.¹⁶ Segundo Kupfer¹⁷, um episódio depressivo é considerado superado após seis meses de remissão dos sintomas depressivos, com retorno à funcionalidade anterior a esse episódio. No caso descrito, o paciente apresentou recidiva em menos de seis meses, configurando exacerbação dos sintomas do mesmo episódio depressivo.

A presença dos sintomas residuais de ansiedade por si só está associada a um maior risco de recidiva nos pacientes com TDM^{18,19}, e a ideação suicida é um marcador de risco de suicídio.^{20,21}

O aparecimento da irritabilidade no nosso paciente indica um pior prognóstico do TDM. Como sintoma, esse fator prevê, independentemente, pior gravidade da depressão em geral, além de revelar uma relação direta com ideação suicida e tentativa de suicídio anterior, tanto em crianças como em adultos. A irritabilidade elevada está associada a uma maior prevalência de ideação suicida ao longo do tratamento^{9,10,22,23} e a sua redução precoce leva à diminuição da ideação suicida, subsequentemente.²³

Os ataques de raiva também chamam a atenção no caso do paciente descrito. Eles são frequentes no TDM, atingindo cerca de um terço dos indivíduos. Esses ataques também estão associados ao aumento da incidência de sintomas ansiosos e somáticos; a uma elevada presença de traços de personalidade comórbidos; a uma maior percepção do estresse; a uma maior gravidade dos sintomas depressivos; a uma maior probabilidade de suicídio; e, por fim, a uma pior qualidade de vida. Enquanto os sintomas de irritabilidade, hostilidade e raiva estão mais relacionados ao estado depressivo, a impulsividade, como nos ataques de raiva, é considerada mais uma característica de traço consistente e estável ao longo do tempo. O tratamento desses casos, infelizmente, possui taxas de sucesso limitada.²⁴



1/3 dos indivíduos com TDM são acometidos por ataques de raiva.

A presença de sintomas ansiosos, irritabilidade e ataques de raiva no paciente descrito exigiu a associação de uma medicação adjuvante para controlar esses sintomas. A quetiapina foi a primeira opção, contudo, devido à persistência dos sintomas residuais mesmo após a sua utilização e aos seus efeitos colaterais, como sedação e ganho de peso, optou-se pela introdução de brexpiprazol. A troca cruzada entre os antipsicóticos foi realizada ao longo de três semanas, a fim de possibilitar a readaptação do paciente aos efeitos dos antagonismos histaminérgico e muscarínico da quetiapina.²⁵

O brexpiprazol é um antipsicótico quimicamente relacionado ao aripiprazol, com aprovação desde 2015 para tratamento adjunto da depressão graças a dois estudos realizados por Thase e colaboradores.^{26,27} O seu mecanismo de ação resulta dos efeitos agonista parcial de 5-HT_{1A} e antagonista de 5-HT_{2A}, α_{1B} e α_{2C} , que possuem uma afinidade potencialmente superior ao seu efeito agonista parcial de D₂. **Essa diferença de potência de afinidade em relação ao efeito agonista parcial de D₂ confere ao brexpiprazol menor propensão de causar sintomas extrapiramidais e melhor ação antidepressiva, quando comparado ao aripiprazol.** O brexpiprazol parece ter menor ação em receptores usualmente associados ao ganho de peso, à sedação e à elevação do risco cardiometabólico, em relação aos outros antipsicóticos de segunda geração.^{5,15}

A dose de brexpiprazol como adjuvante a um antidepressivo no tratamento do transtorno depressivo maior é de 2 mg, podendo chegar a 3 mg/dia, se necessário.^{5,25} A sua meia-vida é longa, próxima de 91 horas²⁴, e sua metabolização ocorre nas enzimas hepáticas do citocromo P450, especificamente nas isoenzimas 2D6 e 3A4. O ajuste de dose se faz necessário nos pacientes metabolizadores lentos ou quando utilizam outras substâncias ativadoras ou inibidoras dessas enzimas.^{5,25}

O brexpiprazol apresentou, em estudos abertos e ensaios clínicos randomizados, bom perfil de segurança e tolerabilidade, com efeitos adversos leves ou moderados e, raramente, graves.²⁸ A baixa atividade intrínseca nos receptores D₂²⁹ pode ser responsável por esse menor potencial de ativação de efeitos colaterais: o mais comum é a acatisia, com incidência menor que 5% em estudos abertos, sem cursar com piora progressiva.^{5,6,28} Os parâmetros cardiometabólicos não sofreram efeitos em estudos de curto prazo⁶, além disso, um estudo com 37 sujeitos que trocaram um antipsicótico de primeira ou segunda geração por brexpiprazol resultou em perda de peso e melhora dos parâmetros cardiometabólicos.³⁰ Esses achados são importantes, afinal

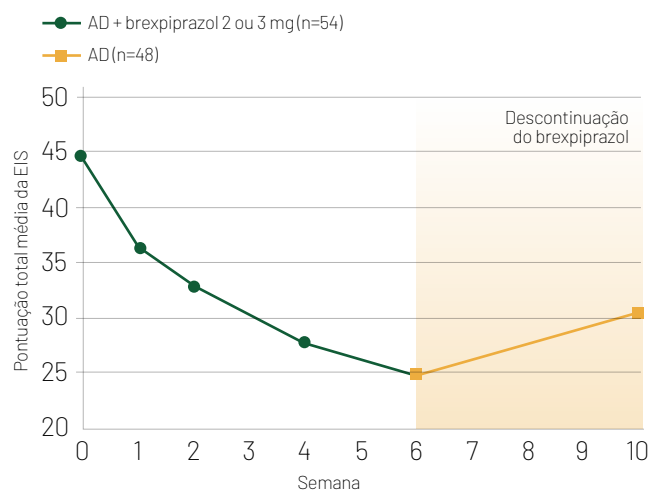
A eficácia do brexpiprazol foi muito estudada na associação aos antidepressivos, com redução dos sintomas em todos os domínios da depressão, efeitos na redução de ansiedade ou raiva e com retorno à funcionalidade prévia de seus usuários.^{28,31}

os efeitos colaterais dos antipsicóticos de segunda geração podem limitar seu uso nas depressões ansiosas.⁷

A sua escolha no caso clínico levou em conta o estudo aberto realizado por Fava²⁴ e colaboradores. Nele, foi prescrito brexpiprazol na dose de 2 mg a 3 mg/dia como tratamento adjuvante à monoterapia antidepressiva com ISRS e IRSN, em 56 pacientes com diagnóstico de TDM, em vigência de um episódio depressivo com sintomas de irritabilidade e resposta insatisfatória ao tratamento. Os resultados (Figura 1) indicaram melhora em todo o espectro de sintomas residuais do TDM, com marcante redução da irritabilidade na primeira das seis semanas de uso do brexpiprazol associado ao tratamento anterior. Os sintomas de raiva, hostilidade e irritabilidade foram avaliados pela Escala de Irritabilidade de Sheehan (EIS) e, como pode ser observado na Figura 1, houve diminuição ao longo das primeiras seis semanas.²⁴

É importante destacar, também, que os efeitos terapêuticos do brexpiprazol foram observados na primeira semana^{24,28} e que sua suspensão após a sexta semana foi associada à piora progressiva na EIS ao longo das semanas subsequentes.²⁴

Figura 1. Mudança do início até a semana 6 (FAS) e da semana 6 até a semana 10 (CAS)* na pontuação total da EIS²⁴



*Casos observados.
AD = antidepressivo, CAS = análise completa, FAS = análise total, EIS = Escala de Irritabilidade de Sheehan.

Adaptada de: Fava M *et al.* J Clin Psychiatry; 2016.²⁴

Conclusão

O brexpiprazol, portanto, mostra-se como uma ferramenta adicional no arsenal terapêutico do médico como adjuvante à terapia antidepressiva para o tratamento de TDM com sintomas ansiosos ou presença de irritabilidade. O médico psiquiatra sempre deve estar atento para a presença desses sintomas, que não estão incluídos nos critérios diagnósticos do TDM, contudo possuem alta prevalência e estão associados a um pior prognóstico, inclusive com maior risco de suicídio. Os perfis de efeitos colaterais e tolerabilidade do brexpiprazol também são fatores que o colocam em posição de destaque em relação aos outros antipsicóticos, afinal, os efeitos adversos são determinantes na adesão à terapêutica proposta.

Referências Bibliográficas: 1. American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. DSM-IV. 4.ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. 2. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5.ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014. 3. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. 5.ª ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2023. 4. American Psychiatric Association (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR. 5.ª ed. rev. Porto Alegre: Artmed; 2023. 5. Schatzberg AF, DeBattista C. Schatzberg's Manual of Clinical Psychopharmacology. 9th ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub; 2019. 6. Davis LL, Ota A, Perry P, Tsuneyoshi K, Weiller E, Baker RA. Adjunctive brexpiprazole in patients with major depressive disorder and anxiety symptoms: an exploratory study. Brain Behav. 2016; 6(10):e00520. 7. Trivedi MH, Thase ME, Fava M, Nelson CJ, Yang H, Qi Y, et al. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. J Clin Psychiatry. 2008 Dec;69(12):1928-36. 8. Bandelow B, Bauer M, Vieta E, El-Khalili N, Gustafsson U, Earley WR, et al. Extended-release quetiapine fumarate as adjunct to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder: pooled analyses of data in patients with anxious depression versus low levels of anxiety at baseline. World J Biol Psychiatry. 2014;15(2):155-66. 9. Perlis RH, Fraguas R, Fava M, Trivedi MH, Luther JF, Wisniewski SR, et al. Prevalence and clinical correlates of irritability in major depressive disorder: a preliminary report from the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression study. J Clin Psychiatry. 2005; 66(2):159-66. 10. Perlis RH, Fava M, Trivedi MH, Alpert J, Luther JF, Wisniewski SR, et al. Irritability is associated with anxiety and greater severity, but not bipolar spectrum features, in major depressive disorder. Acta Psychiatr Scand. 2009;119(4):282-9. 11. Fava M, Hwang I, Rush AJ, Sampson N, Walters EE, Kessler RC. The importance of irritability as a symptom of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry. 2010;15(8):856-67. 12. Savage J, Verhulst F, Copeland W, Althoff RR, Lichtenstein P, Roberson-Nay R. A genetically informed study of the longitudinal relation between irritability and anxious/depressed symptoms. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2015;54(5):377-84. 13. Stringaris A, Cohen P, Pine DS, Leibenluft E. Adult outcomes of youth irritability: a 20-year prospective community-based study. Am J Psychiatry. 2009 Sep;166(9):1048-54. 14. Boudreaux ED, Larkin C, Kini N, Capoccia L, Allen MH, Goldstein Grumet J, et al. Predictive utility of an emergency department decision support tool in patients with active suicidal ideation. Psychol Serv. 2018;15(3):270-8. 15. Stahl SM, Grady MM, Muntner N. Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2021. 16. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry. 2006 Nov;163(11):1905-17. 17. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. J Clin Psychiatry. 1991;52 Suppl:28-34. 18. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. Psychol Med. 1995;25(6):1161-70. 19. Flint AJ, Rifat SL. Two-year outcome of elderly patients with anxious depression. Psychiatry Res. 1997;66(1):23-31. 20. Oquendo MA, Currier D, Mann JJ. Prospective studies of suicidal behavior in major depressive and bipolar disorders: what is the evidence for predictive risk factors? Acta Psychiatr Scand. 2006;114(3):151-8. 21. Ballard ED, Vande Voort JL, Luckenbaugh DA, Machado-Vieira R, Tohen M, Zarate CA. Acute risk factors for suicide attempts and death: prospective findings from the STEP-BD study. Bipolar Disord. 2016;18(4):363-72. 22. Orri M, Perret LC, Turecki G, Geoffroy MC. Association between irritability and suicide-related outcomes across the life-course. Systematic review of both community and clinical studies. J Affect Disord. 2018 Oct 15;239:220-33. 23. Jha MK, Minhajuddin A, South C, Rush AJ, Trivedi MH. Irritability and Its Clinical Utility in Major Depressive Disorder: Prediction of Individual-Level Acute-Phase Outcomes Using Early Changes in Irritability and Depression Severity. Am J Psychiatry. 2019;176(5):358-66. 24. Fava M, Ménard F, Davidsen CK, Baker RA. Adjunctive Brexpiprazole in Patients With Major Depressive Disorder and Irritability: An Exploratory Study. J Clin Psychiatry. 2016 Dec;77(12):1695-701. 25. Stahl SM. Fundamentos de Psicofarmacologia de Stahl: Guia de Prescrição. 6.ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2019. 26. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Augustine C, Zhang P, et al. Efficacy and safety of adjunctive brexpiprazole 2 mg in major depressive disorder: a phase 3, randomized, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. J Clin Psychiatry. 2015 Sep;76(9):1224-31. 27. Thase ME, Youakim JM, Skuban A, Hobart M, Zhang P, McQuade RD, et al. Adjunctive brexpiprazole 1 and 3 mg for patients with major depressive disorder following inadequate response to antidepressants: a phase 3, randomized, double-blind study. J Clin Psychiatry. 2015 Sep;76(9):1232-40. 28. Siewek M, Wojtasik-Bakalarz K, Krupa AJ, Chrobak AA. Brexpiprazole-Pharmacologic Properties and Use in Schizophrenia and Mood Disorders. Brain Sci. 2023;13(3):397. 29. Maeda K, Lerdrup L, Sugino H, Akazawa H, Amada N, McQuade RD, et al. Brexpiprazole II: antipsychotic-like and procognitive effects of a novel serotonin-dopamine activity modulator. J Pharmacol Exp Ther. 2014;350(3):605-14. 30. Ichinose M, Miura I, Horikoshi S, Yamamoto S, Kanno-Nozaki K, Watanabe K, et al. Effect of Switching to Brexpiprazole on Plasma Homovanillic Acid Levels and Antipsychotic-Related Side Effects in Patients with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2021;17:1047-53. 31. McIntyre RS, Weiller E, Zhang P, Weiss C. Brexpiprazole as adjunctive treatment of major depressive disorder with anxious distress: Results from a post-hoc analysis of two randomized controlled trials. J Affect Disord. 2016;201:116-23.



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. 2018; doi: 10.1093/ijnp/psy095. 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 brexipiprazol 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 (deuração 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 brexipiprazol do que os metabolizadores normais CYP2D6. **Ajustes de dose devido a interações:** reduza para metade da dose recomenda 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 Brexipiprazol. Se apesar do ajuste da dose de brexipiprazol 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 à demência; pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens; reações adversas cerebrovasculares incluindo acidente vascular cerebral em pacientes com psicose relacionada à demência; síndrome neuroléptica 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 brexipiprazol ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Decisão relativa à descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção de Brexipiprazol 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 Neuroléptica Maligna foi relatada durante o período pós-comercialização com brexipiprazol, 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