

Teng Chei Tung  
Frederico Navas Demetrio  
Taís Michele Minatogawa-Chang

# PSICOFARMACOLOGIA APLICADA

---

MANEJO PRÁTICO DOS  
TRANSTORNOS MENTAIS

3ª Edição

 Atheneu

# Psicofarmacologia Aplicada

---

Manejo Prático dos  
Transtornos Mentais

---

3ª Edição



**SAL**  
SERVIÇO DE ATENDIMENTO  
AO LEITOR  
Tel.: 08000267753

[www.atheneu.com.br](http://www.atheneu.com.br)



(011) 5016-8736 [Facebook.com/vitoriaatheneu](https://www.facebook.com/vitoriaatheneu) [Twitter.com/vitoriaatheneu](https://twitter.com/vitoriaatheneu) [Youtube.com/vitoriaatheneu](https://www.youtube.com/vitoriaatheneu)

# Psicofarmacologia Aplicada

---

Manejo Prático dos  
Transtornos Mentais

---

3ª Edição

Teng Chei Tung

Frederico Navas Demetrio

Taís Michele Minatogawa-Chang

 **Atheneu**

Rio de Janeiro • São Paulo  
2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 - 18º andar  
Tel.: (11) 2858-8750  
E-mail: [atheneu@atheneu.com.br](mailto:atheneu@atheneu.com.br)

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74  
Tel.: (21) 3094-1295  
E-mail: [atheneu@atheneu.com.br](mailto:atheneu@atheneu.com.br)

CAPA: Paulo Verardo

PRODUÇÃO EDITORIAL: Alice Barducci

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO**  
**SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ**

---

T282p

3. ed.

Teng, Chei Tung, 1966-  
Psicofarmacologia aplicada : manejo prático dos transtornos mentais / Teng Chei Tung, Frederico Navas Demetrio, Tais Michele Minatogawa Chang. - 3. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.  
: il. ; 21 cm.

Inclui bibliografia e índice  
ISBN 978-65-5586-700-8

1. Psicofarmacologia. 2. Psicotrópicos. I. Demetrio, Frederico Navas. II. Chang, Tais Michele Minatogawa. III. Título.

23-84375

CDD: 615.78

CDU: 615.214



---

Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

06/06/2023 13/06/2023

TUNG TC, DEMETRIO FN, MINATOGAWA-CHANG TM

Psicofarmacologia Aplicada – Manejo Prático dos Transtornos Mentais – 3ª edição

---

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU — Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

# Autores

## **Teng Chei Tung**

Coordenador do Serviço de Interconsultas e Ambulatoriais do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

Membro da Comissão Científica da Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos (ABRATA).

Médico Supervisor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

## **Frederico Navas Demetrio**

Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Doutor em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Supervisor e Coordenador do Ambulatório do Grupo de Estudos de Doenças Afetiva (GRUDA) do IPq/HCFMUSP. Supervisor da Enfermaria de Ansiedade e Depressão (EAND) do IPq/HCFMUSP.

## **Taís Michele Minatogawa-Chang**

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).



# Dedicatórias

Dedico à minha esposa, Tania, e  
aos meus filhos, Tatiana e André.

*Dr. Teng*

Dedico à minha esposa, Patrícia, e  
à minha filha, Isadora.

*Dr. Frederico*

Dedico ao meu esposo, Yoon, e  
aos meus filhos, Victor e Ana.

*Dra. Taís*





# Agradecimentos

Agradecemos aos prezados colaboradores, pelo esforço e pela dedicação para a realização desta obra.

Agradecemos, também, aos pacientes, aos familiares e a todos aqueles que nos apoiam, pela parceria diante da dura, porém gratificante, jornada que é o tratamento psicofarmacológico dos transtornos psiquiátricos.



# Apresentação

O desafio de lançar uma nova edição de um livro de psicofarmacologia é ingrato e frustrante. No momento em que este livro for impresso ele já estará desatualizado, tamanhas a velocidade e a multiplicidade de novas evidências e novos estudos na área. Entretanto, é de suma importância oferecer uma fonte mais recente e baseada em comprovações, na forma de livro, tanto como um instrumento para uma consulta rápida e apoio para as condutas clínicas do dia a dia como também para facilitar o estudo e a compreensão dos profissionais que estão querendo ingressar nesse grande e instigante tema que é a psicofarmacologia. Desde o lançamento da primeira edição, o Grupo de Interconsultas já realizou mais dois Simpósios de Atualização em Psicofarmacologia, e é imensa a nossa satisfação pela grande aceitação que o livro teve entre profissionais e estudantes, inclusive sendo indicado como referência bibliográfica para concursos públicos e para cursos da área de saúde.

A estrutura do livro continua semelhante à edição anterior. Um capítulo introdutório de Bases Fisiológicas da Psicofarmacologia é necessário, para que os leitores ainda pouco afeitos ao tema possam ter acesso a um texto de introdução de conceitos farmacológicos relevantes para a psicofarmacologia e direcionados a profissionais de saúde médicos e não médicos. Seguem-se os principais capítulos, ampliados e atualizados, que descrevem os conhecimentos sobre psicofarmacologia em relação aos grandes grupos diagnósticos em psiquiatria, como os transtornos esquizofrênicos e outros transtornos psicóticos, os transtornos depressivos, o transtorno afetivo bipolar, os transtornos ansiosos, os transtornos alimentares e os transtornos relacionados a drogas e outras substâncias. Essa forma tem como vantagem apresentar os principais tratamentos para cada diagnóstico, pois as antigas classes farmacológicas (antidepressivos, antipsicóticos, estabilizadores de humor, benzodiazepínicos) têm indicações e são utilizadas em praticamente todos os transtornos psiquiátricos. Ao ser direcionado ao diagnóstico, o livro facilita o foco no paciente e em suas demandas terapêuticas. Outros capítulos se dedicam a questões específicas relevantes, como a psicofarmacologia na gestação e no puerpério, nos idosos e na infância ou na adolescência,

em doenças clínicas e na emergência psiquiátrica, que são condições que exigem condutas e conhecimentos diferenciados, pouco abordados em outros textos de psicofarmacologia. Por fim, o último capítulo, especificamente focado na metabolização hepática, por meio do sistema CYP450, apresenta uma tabela com os principais medicamentos com potencial de interações medicamentosas relacionadas aos psicofármacos. Ele não pretende esgotar a questão, sendo apenas uma referência inicial básica, uma vez que esse tipo de conhecimento é de crescimento contínuo. A Tabela dos Principais Psicofármacos serve como uma referência instantânea de elementos básicos de cada fármaco, como dosagem, aspectos farmacológicos, reações adversas e principais indicações.

Esta **terceira edição** continua tendo por objetivo principal ser um manual prático, de consulta rápida e direta, servindo igualmente para médicos de todas as especialidades e para os diversos profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente (psicólogos, enfermeiros, assistentes sociais, entre outros) como um “tira-dúvidas” sobre elementos importantes, como efeitos colaterais, sintomas de intoxicação e problemas com interações medicamentosas mais relevantes. Não tem a intenção de “ensinar a prescrever” nem sugerir “o que prescrever em tal quadro”, mas de discorrer sobre as opções atualmente aceitas para determinado transtorno e as características de cada grupo de psicofármacos disponível para prescrição.

Os avanços da psicofarmacologia estão pondo em xeque a classificação usual de psicofármacos, uma vez que medicamentos classificados como antipsicóticos podem ter efeitos antidepressivos e antimaniacos evidentes, assim como estabilizadores de humor podem ter efeitos além dos sintomas afetivos, incluindo sintomas ansiosos e até suicídio, além de tantos outros exemplos que ainda poderiam ser citados. Outra tendência observada é o surgimento de evidências para eficácia de diversos fármacos para sintomas específicos, que podem surgir em diversos diagnósticos, o que passa a ser uma questão que complica o processo de regulação e aprovação de medicamentos, baseado fundamentalmente na indicação para um diagnóstico específico. A psicofarmacologia é uma área do conhecimento médico que está em ebulição – e grandes mudanças certamente deverão ocorrer. Esperamos que este livro possa auxiliar os profissionais a entender melhor as nuances da psicofarmacologia, facilitando o acompanhamento da evolução e das eventuais “revoluções” que estão por vir.

*Os Autores*

# Colaboradores

## **Adriano Segal**

Doutor em Psiquiatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Departamento de Psiquiatria e Transtornos Alimentares da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica (ABESO).

Vice-Coordenador do Departamento de Transtornos Alimentares da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

Coordenador do Programa Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica do Instituto de Psiquiatria (ProCiB) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

Responsável pela Psiquiatria do Ambulatório de Obesidade e Síndrome Metabólica do Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP.

## **Alexandre Jack Dwan**

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Supervisor do Serviço de Interconsulta Hospitalar do IPq/HCFMUSP.

## **Ana Paula Lopes Carvalho**

Mestre em Psiquiatria pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Psiquiatra Assistente do Programa de Orientação e Atendimento ao Dependente da EPM/UNIFESP. Médica Psiquiatra Colaboradora do Grupo Interconsultas do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

## **Bruno Pinatti Ferreira de Souza**

Médico Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Psiquiatra Assistente do Grupo de Interconsultas do IPq/HCFMUSP.

### **Daniel Kawakami**

Médico Psiquiatra pela Universidade de Campinas (Unicamp).  
Membro da Comissão de Emergências Psiquiátricas da  
Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP). Psiquiatra Assistente  
do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade  
de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

### **Daniel Lucas da Conceição Costa**

Médico Psiquiatra. Doutorado e Pós-Doutorado na Faculdade de  
Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).  
Médico Assistente do Hospital das Clínicas da FMUSP.

### **Débora Kinoshita Kusunoki**

Médica Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital  
das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de  
São Paulo (IPq/HCFMUSP). Médica Psiquiatra do Ambulatório  
de Transtornos Alimentares e Obesidade do Ambulatório  
de Obesidade no Serviço de Endocrinologia do HCFMUSP.  
Coordenadora de Psiquiatria da Comissão de  
Especialidades Associadas da Sociedade Brasileira  
de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.

### **Débora Luciana Melzer**

Médica Psiquiatra Coordenadora do Serviço de Atendimento  
de Emergências Psiquiátricas do Pronto-Socorro do Hospital  
das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São  
Paulo (HCFMUSP). Médica Psiquiatra do Centro de Referência e  
Treinamento DST/Aids Vila Mariana e  
do Serviço de Terapias Biológicas (Eletroconvulsoterapia) do  
Instituto de Psiquiatria (IPq) do HCFMUSP.  
Pós-Graduanda do Departamento de Psiquiatria do  
IPq/HCFMUSP.

### **Fábio Pinato Sato**

Mestre em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade  
de São Paulo (FMUSP). Coordenador Médico do Programa de  
Transtorno do Espectro Autista (PROTEA), no Instituto de  
Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Coordenador do  
Núcleo de Apoio ao Estudante (NAE), na Faculdade Israelita de  
Ciências da Saúde Albert Einstein (FICSAE).

### **Júlia de Melo Koneski**

Médica Psiquiatra do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP), nos serviços de Interconsulta Hospitalar, na Enfermaria de Ansiedade e Depressão e no Departamento de Psicoterapia.

### **LUCAS BORRIONE**

Psiquiatra do Setor Interdisciplinar de Neuromodulação (SIN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).  
Doutorando em Ciências Médicas pela (FMUSP).

### **Lucas Tokeshi**

Médico Psiquiatra pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência Médica em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

### **Mariana Tiemi Mine de Moura**

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Psiquiatra e Psicogeriatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

### **Odeilton Tadeu Soares**

Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).



### **Priscila Teresa Peranovich Rocco**

Médica Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Doutora em Ciências Médicas pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professora de Saúde Mental na Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ). Supervisora Voluntária no Programa de Residência Médica do Ambulatório de Interconsultas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

### **Rachel Emy Straus Takahashi**

Médica Psiquiatra pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Colaboradora do Programa Ambulatorial Integrado dos Transtornos do Impulso (PRO-AMITI) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (IPq/HCFMUSP). Médica Assistente da Enfermaria de Comportamento Impulsivo (ECIM) do IPq/HCFMUSP.

### **Raphael Nacarelli Salgado**

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Psiquiatra pelo Instituto de Psiquiatria (IPq) da FMUSP. Coordenador da Disciplina de Psiquiatria do 4º ano de Medicina da FMUSP.

### **Taciana Capitaneo**

Médica Psiquiatra e Psicoterapeuta.

### **Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves**

Médica Psiquiatra e Psicogeriatra. Doutora em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Diretora das Enfermarias do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP). Coordenadora do Departamento de Psicogeriatria da ABP/AMB.

### **Tania Yumi Takakura**

Psiquiatra da Infância e da Adolescência do Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência (SEPIA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

### **Vera Lucia Carvalho Tess**

Médica Psiquiatra pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).

Coordenadora do Ambulatório de Gestantes do Grupo do Interconsulta do IPq/HCFMUSP.  
Mestre em Medicina pela FMUSP.

### **Yuan-Pang Wang**

Médico Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Orientador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Médico Assistente do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq/HCFMUSP).



# Sumário

- 1 Bases Fisiológicas da Psicofarmacologia, 1  
Lucas Tokeshi  
Odeilton Tadeu Soares
- 2 Psicofarmacologia dos Transtornos Alimentares, 19  
Adriano Segal  
Débora Kinoshita Kusunoki
- 3 Psicofarmacologia dos Transtornos Relacionados ao  
Uso de Substâncias, 31  
Ana Paula Lopes Carvalho  
Lucas Tokeshi
- 4 Psicofarmacologia dos Transtornos Psicóticos, 49  
Yuan-Pang Wang  
Taís Michele Minatogawa-Chang  
Bruno Pinatti Ferreira de Souza
- 5 Psicofarmacologia dos Transtornos Ansiosos, 89  
Taís Michele Minatogawa-Chang  
Teng Chei Tung  
Júlia de Melo Koneski
- 6 Psicofarmacologia do Transtorno Depressivo Maior, 117  
Taís Michele Minatogawa-Chang  
Priscila Teresa Peranovich Rocco  
Frederico Navas Demetrio  
Lucas Borrione

- 7 Psicofarmacologia do Transtorno Afetivo Bipolar, 161  
Débora Luciana Melzer  
Teng Chei Tung
- 8 Psicofarmacologia dos Transtornos Mentais na Infância e na Adolescência, 201  
Fábio Pinato Sato
- 9 Psicofarmacologia dos Transtornos Mentais no Idoso, 219  
Tânia Corrêa de Toledo Ferraz Alves  
Teng Chei Tung
- 10 Psicofarmacologia nas Doenças Clínicas, 249  
Mariana Tiemi Mine de Moura  
Alexandre Jack Dwan  
Teng Chei Tung
- 11 Psicofarmacologia das Emergências Psiquiátricas, 277  
Teng Chei Tung  
Daniel Kawakami  
Júlia de Melo Koneshi
- 12 Interações Medicamentosas, 301  
Odeilton Tadeu Soares  
Raphael Nacarelli Salgado  
Teng Chei Tung
- 13 Psicofarmacologia na Gestação e no Puerpério, 339  
Vera Lucia Carvalho Tess  
Tania Yumi Takakura  
Taciana Capitaneo
- 14 Tabela dos Principais Psicofármacos: Efeitos Colaterais, 389  
Teng Chei Tung  
Daniel Lucas da Conceição Costa  
Rachel Emy Straus Takahashi
- Índice, 423

# 1

## Bases Fisiológicas da Psicofarmacologia

Lucas Tokeshi  
Odeilton Tadeu Soares

O domínio dos processos fisiológicos envolvidos na ação dos psicofármacos é importante para a escolha adequada de medicações, sua prescrição e o reconhecimento de eventuais efeitos adversos. A resposta clínica à medicação é modulada por cascatas de eventos que ocorrem desde a introdução da medicação no organismo do paciente até sua eliminação, sempre no contexto de características específicas de cada medicação e de cada indivíduo, que introduzem nuances nas considerações necessárias à boa prática clínica.

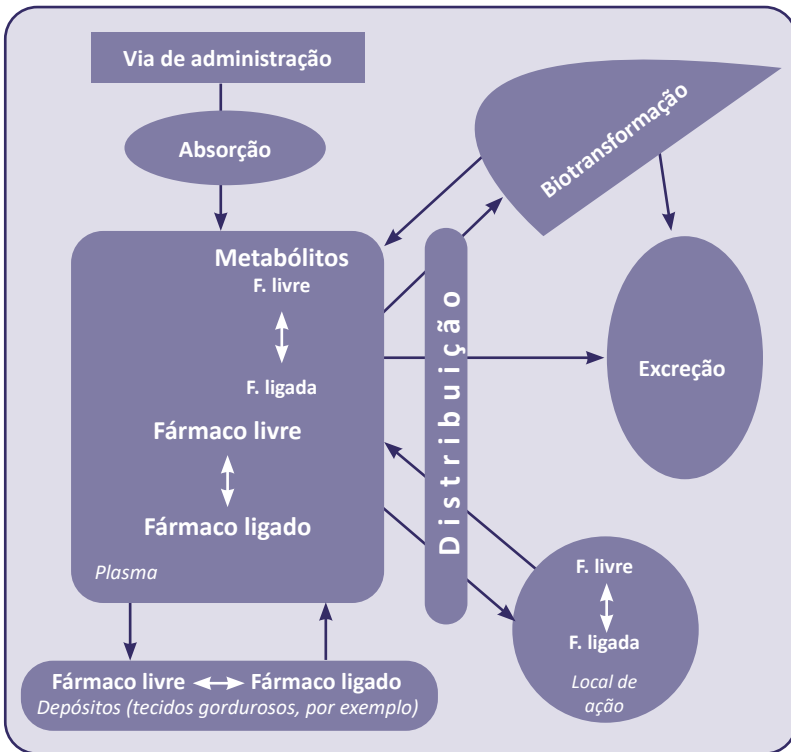
A farmacocinética estuda os aspectos relacionados ao movimento dos fármacos pelo organismo, desde sua absorção, passando por sua distribuição pelo organismo, sua metabolização e sua eliminação (excreção). A farmacodinâmica estuda os processos relacionados à ação do princípio ativo em seu sítio de ação.

### FARMACOCINÉTICA

#### Absorção

O primeiro passo após a administração da medicação é sua absorção, ou seja, a passagem do fármaco do sítio de aplicação para a corrente sanguínea. Essa passagem apresenta diversos moduladores, como a via de administração e as características específicas do fármaco (como acidez ou caráter básico, peso molecular, polaridade da molécula) e do organismo que o recebe (**Figura 1.1**).

A *via oral* é utilizada como preferencial para os tratamentos de longo prazo, por sua segurança (p. ex., não há risco de infecções por perda de continuidade da pele), ausência de dor, praticidade e economia (não necessita de seringa, agulha, acesso ou soro).



**Figura 1.1. Etapas envolvidas na farmacocinética.**

Fonte: acervo da autoria do capítulo.

Porém, cuidados especiais devem ser tomados, quando a ingestão é associada à nutrição parenteral. A utilização de carbamazepina e escitalopram nesse contexto pode ocasionar obstrução na sonda pela formação de precipitados.

O tempo de absorção pela via oral é modulado, para algumas substâncias, pela presença de alimentação concomitante à ingestão medicamentosa, e alterado pelo caráter ácido ou básico da substância ou pela apresentação da forma farmacêutica (**Tabela 1.1**).

Assim sendo, algumas medicações devem ser administradas em jejum, pois sua absorção é substancialmente prejudicada se ingeridas com alimentos, como é caso de levodopa, levotiroxina e omeprazol. Outras agem inversamente, como a ziprasidona, cuja absorção pode ser reduzida em mais de 50% quando administrada em jejum. A interação entre alimentos e medicações pode ocorrer ainda

em virtude da modificação da disponibilidade do fármaco, como a observada no uso de haloperidol gotas com café ou chá, devido à formação de cristais que podem deixar de ser ingeridos.

É importante ressaltar que a compreensão desse mecanismo tem implicações clínicas relevantes. Seguindo o exemplo da ziprasidona, esse tipo de fármaco deve ser administrado próximo às refeições ou no exato momento em que forem realizadas, pois há diminuição de sua disponibilidade com a ingesta em jejum. A correlação mais importante da absorção desse fármaco é com o número de calorias da refeição, não havendo relação com seu conteúdo lipídico, a despeito do entendimento inicial de que, por ser lipofílica, a absorção da ziprasidona estaria ligada a esse perfil de alimentação.

Fármacos de caráter ácido são mais bem absorvidos no estômago, onde o pH é baixo, enquanto medicamentos de caráter básico são absorvidos preferencialmente no intestino, onde o pH chega a 11.

Em função da capacidade de metabolização do epitélio gastrointestinal e da anatomia dos sistemas gastrointestinal e porta hepático, após a absorção pela via oral, algumas medicações apresentam **metabolização de primeira passagem**, quando pode haver uma primeira redução da disponibilidade do fármaco, ou a metabolização de forma inativa, absorvida oralmente, em uma forma ativa. Alguns fármacos podem sofrer interações farmacocinéticas

**Tabela 1.1. Apresentações orais mais comuns de medicamentos**

Apresentação oral	Vantagens
Cápsula gelatinosa	Rapidamente dissolvida no pH ácido estomacal, favorecendo absorção rápida
Comprimidos e drágeas	Formas mais econômicas As doses podem ser fracionadas se sulcadas
Soluções	Fracionamento de doses com maior precisão Absorção rápida
Comprimidos orodispersíveis ou sublinguais	Facilidade para deglutição (pacientes com dificuldade para ingerir cápsulas ou resistentes à tomada de medicação) Rapidez na absorção
Liberação lenta, sustentada, prolongada	Maiores intervalos entre as doses ou doses únicas diárias Menos efeitos colaterais

Fonte: desenvolvida pela autoria do capítulo.



com indução ou inibição de enzimas que colaboram para esse processo. Um exemplo interessante seria a influência que a ingestão de toranjas exerce no metabolismo de enterócitos do antipsicótico quetiapina. A inibição da enzima que metaboliza esse medicamento pode acarretar maior concentração e, conseqüente, aumento de eventos adversos.

A *via intramuscular* não é utilizada preferencialmente no dia a dia, pois há risco de infecções por perda de continuidade da pele, é dolorosa e, por vezes, a absorção é errática. Como contraponto, é uma via fácil para a obtenção de níveis séricos terapêuticos rapidamente, sendo utilizada rotineiramente em situações de crise, como agitações psicomotoras.

A capacidade de absorção por essa via é claramente impactada pela apresentação da forma farmacêutica (solução aquosa, gelatinosa ou de depósito) e pelo caráter ácido ou básico da substância. O diazepam, p. ex., precipita-se quando administrado por via intramuscular, em função da diferença de pH entre a solução e o meio.

A via intramuscular é também utilizada para alguns antipsicóticos de depósito, que permitem a administração semanal, quinzenal, mensal ou trimestral, como haloperidol, risperidona e paliperidona, habitualmente indicados para pacientes pouco aderentes ao regime de tratamento.

A *via endovenosa* é pouco utilizada na Psiquiatria, pois necessita de acesso venoso, há risco de infecções e é incômoda para o paciente, que, quando agitado, frequentemente a mobiliza, provocando sangramentos e risco de contaminação para a equipe (como por HIV, vírus da hepatite C, sífilis). Essa modalidade apresenta a mais rápida velocidade de absorção, que é linear e total, possibilitando, concomitantemente, altas doses terapêuticas e eventos adversos mais significativos.

A *via intranasal*, que tem recebido atenção por ser a via de aplicação da escetamina, um fármaco cada vez mais utilizado no tratamento de quadros depressivos, é vantajosa porque, além de prática, possibilita a autoaplicação e dispõe de maior biodisponibilidade, o que viabiliza a utilização de menores doses e, subsequentemente, exhibe melhor perfil de efeitos colaterais. Dessa forma, o uso de benzodiazepínicos por essa via, por vezes utilizada no contexto de síndromes de abstinência alcoólica graves, deve ser realizado lentamente, sob supervisão médica, observando-se o risco de sedação excessiva e depressão respiratória.

Outras vias, como a *intrarretal*, a *subcutânea* e a *transdér-mica*, são pouco utilizadas em Psiquiatria. Como exemplo dessa via, temos os adesivos de nicotina para tabagistas. A *via inalatória*, usada para a administração de escetamina intranasal em quadros depressivos, demonstra resultados promissores.

Um conceito importante relacionado intimamente à absorção é o da biodisponibilidade, que se refere à velocidade e à fração do fármaco que alcança a circulação após sua utilização. A biodisponibilidade de medicações administradas por via oral é menor e mais lenta, conforme anteriormente discutido quanto à metabolização de primeira passagem e a eventuais frações não absorvidas da medicação, enquanto a biodisponibilidade de medicamentos administrados por via endovenosa é rápida e completa, uma vez que alcançam diretamente a circulação geral.

A administração de clorpromazina por via oral apresenta, em função da primeira passagem, níveis significativamente inferiores aos da administração da mesma dose por via intramuscular (até cinco vezes menores). Frequentemente, os pacientes não toleram a administração por via endovenosa em decorrência de quedas abruptas da pressão arterial e arritmias cardíacas.

## Distribuição

A distribuição é o passo que envolve a passagem do fármaco, a partir do plasma, para os tecidos e o estabelecimento de um equilíbrio, que pode ocorrer pelo uso regular do fármaco ou por sua eliminação total.

No plasma, a medicação pode estar ligada a proteínas transportadoras, apresentando, no equilíbrio, determinada proporção entre a fração livre (dissolvida) e a fração ligada. Assim, quando a primeira, que é a fração ativa, é distribuída para os tecidos, parte da fração ligada se torna livre, mantendo uma proporção fixa. Devemos levar em conta que, para que esse equilíbrio ocorra, deve haver estabilidade da proteína transportadora, quando estiver presente, e nos tecidos de depósito.

A ligação a proteínas plasmáticas geralmente ocorre, para substâncias com caráter ácido, à albumina e, para substâncias de caráter básico, à alfa-1-glicoproteína ácida. Algumas substâncias, como o lítio, administrado oralmente como carbonato de lítio, não se ligam às proteínas plasmáticas, apresentando relação direta entre os níveis plasmático e terapêutico. Para outras substâncias, a

fração livre apresenta relação mais fidedigna com a quantidade da substância no sítio de ação e sua efetividade.

Pacientes com desnutrição apresentam menores níveis de albumina sérica, provocando uma alteração na fração disponível de medicamentos de caráter ácido. Da mesma maneira, pacientes com processos inflamatórios, p. ex., favorecem a elevação dos níveis da alfa-1-glicoproteína ácida, modificando a fração livre de medicamentos de caráter básico.

Oscilações de peso determinam modificações de volumes de água e gordura corporal que podem impactar a reserva dos depósitos e a distribuição das medicações, motivando a necessidade de eventuais ajustes para que a fração ativa disponível no tecido alvo seja mantida.

Outros determinantes de variações da velocidade de distribuição incluem o fluxo sanguíneo regional e eventuais barreiras, como a hematoencefálica, a qual determina algumas características específicas da medicação, visto que facilita a passagem de moléculas pequenas (de baixo peso molecular), lipossolúveis e de baixo grau de ionização.

Quando dois medicamentos com os mesmos princípios ativos apresentam biodisponibilidade similar, bem como tempo para o pico de concentração sanguínea, diz-se que possuem **bioequivalência**. Os genéricos são, por definição, bioequivalentes aos medicamentos considerados de referência.

## Biotransformação (metabolização)

A alteração química pela ação de grupos enzimáticos específicos que os fármacos sofrem no organismo, favorecendo a neutralização e a excreção, é denominada metabolização. Chamamos de biotransformação especificamente quando o processo envolve substâncias endógenas. Apesar de, classicamente, apenas o fígado ser associado à metabolização, o processo pode ocorrer em diversos sítios, incluindo trato gastrointestinal, rins, pele e tecido adiposo, além do próprio tecido cerebral. Esse processo determina a velocidade de eliminação da substância, sendo o tempo necessário para a redução da concentração plasmática em 50% denominado meia-vida.

A transformação pode originar, além de substâncias neutras, inativas, substâncias com atividade farmacológica ou, eventualmente, toxicidade. A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina, apresenta como metabólito ativo com ação noradre-

nérgica a norfluoxetina; a risperidona, cuja meia-vida é relativamente curta, de 3 horas, é metabolizada em 9-hidroxi-risperidona, substância com meia-vida mais longa (22 horas), permitindo a tomada de apenas uma dose diária.

Algumas faixas etárias apresentam limitações específicas da atividade metabólica. Os recém-nascidos, p. ex., exibem atividade metabólica reduzida, com dificuldade para metabolizar alguns fármacos e a bilirrubina (incapacidade de conjugação glicurônica), o que pode ocasionar icterícia. Os idosos demonstram menor atividade enzimática, favorecendo o uso de menores doses de medicamentos e o aparecimento mais frequente de reações adversas e interações medicamentosas.

Em geral, a metabolização ocorre em duas etapas: a primeira, no retículo endoplasmático, que visa à “funcionalização”, onde a substância é transformada em hidrofílica, principalmente por meio da oxidação, mediada pelo sistema mono-oxigenase do citocromo p450. A segunda fase é a conjugação, que ocorre no citoplasma celular, em que o grupo funcional é ligado ao substrato mediante uma ligação covalente, em especial ligando-se a ácido glicurônico, sulfato e acetato, o que torna o produto menos lipossolúvel do que a molécula original.

As enzimas do citocromo p450, proteínas de membrana do retículo endoplasmático que contêm um grupo heme, recebem esse nome por apresentarem pico de absorção na espectrofotometria quando expostas a ondas de 450 nm. Atualmente, centenas já foram identificadas, sendo mais de 50 funcionais em seres humanos. Para a denominação de cada uma, geralmente se utiliza o prefixo CYP seguido pelo número da família, sendo CYP1, CYP2 e CYP3 as três famílias mais frequentemente envolvidas na biotransformação em humanos. As principais enzimas são a CYP2D6 e a CYP3A4, sendo a última responsável pela metabolização de grande parte dos fármacos em conjunto com a CYP3A3 (que é estrutural e funcionalmente parecida) e por mais de 50% de todas as isoformas presentes no fígado humano.

Outras vias enzimáticas importantes incluem as uridina difosfato glicuronosil-transferases (UGT) e a flavina-mono-oxigenase (FMO), que atuam na metabolização do ácido valproico, da carbamazepina, da imipramina e da clomipramina.

Essas enzimas podem apresentar polimorfismos genéticos, com capacidades maiores ou menores de ação, que clinicamente se traduzem na presença populacional de metabolizadores rápidos e lentos. Essas apresentações são relacionadas a características

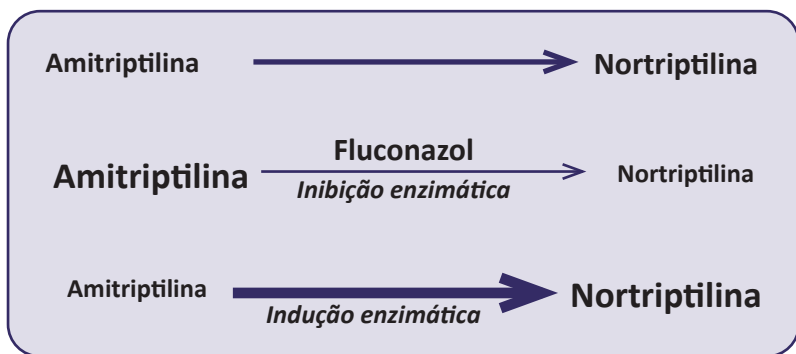
genéticas, sendo observadas diferentes prevalências em diferentes raças. Os orientais, p. ex., apresentam prevalência de 20% de metabolizadores lentos dos substratos da CYP2C19, enquanto, entre europeus, a prevalência é de 3% a 5%.

## Inibição e indução enzimáticas

A atividade do citocromo p450 é modulada por diversas substâncias, incluindo compostos ingeridos diariamente, como alimentos, poluição e medicamentos (**Figura 1.2**). A modulação pode estar associada a porções envolvidas na metabolização daquela substância, afetando o nível sérico da própria substância ingerida, ou a porções envolvidas na metabolização de outras substâncias/fármacos.

Entre os fenômenos observados, é evidente que alguns fármacos induzem ao aumento da atividade enzimática, elevando a capacidade metabolizadora da via e facilitando a redução do nível plasmático das substâncias que são transformadas por ela. Um exemplo é a carbamazepina, que reduz o nível sérico de diversos antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepínicos e de anticonvulsivantes, incluindo o dela própria.

Outras substâncias inibem a atividade enzimática, reduzindo a capacidade metabolizadora da via e facilitando o aumento do nível plasmático das substâncias que transformadas por ela. O fluconazol, um antifúngico, é um importante inibidor enzimático, favorecendo o aumento de diversos psicotrpicos. Os inibidores da



**Figura 1.2.** Representação gráfica de exemplos de indução e inibição enzimáticas na função do citocromo p450.

Fonte: acervo da autoria do capítulo.

monoamino-oxidase (IMAO) inibem a ação dessa enzima, responsável pela metabolização de serotonina, dopamina e noradrenalina, aumentando suas concentrações nos sítios de ação.

Quando a via de metabolização de um fármaco está inibida ou induzida, sua concentração sérica é aumentada ou reduzida, respectivamente. Assim, podemos eventualmente observar modificações do impacto de efeitos adversos com determinado tratamento. Clinicamente, como muitas medicações são metabolizadas por mais de uma via, impactos variáveis são verificados. O tempo para início dessas interações geralmente é curto, mas algumas substâncias podem induzir ou inibir a atividade de sistemas enzimáticos semanas ou meses após o início da ingestão.

## Excreção

A excreção, que é a eliminação do fármaco e de seus metabólitos, ocorre usualmente após a metabolização, na qual as substâncias se tornam mais hidrossolúveis, facilitando sua eliminação.

A eliminação pode se dar por via renal, como ocorre com a maioria dos psicofármacos. Nos glomérulos, ela é preferencialmente de moléculas de baixo peso (inferior a 20.000) que estejam sendo transportadas em sua forma livre. Em pacientes com intoxicação exógena, podemos aumentar a eliminação do fármaco e de seus metabólitos com a administração de substâncias que acidifiquem ou alcalinizem a urina. Nos túbulos contorcidos proximais, ocorre transporte ativo, o qual não é afetado pela ligação plasmática das substâncias.

A eliminação intestinal, além das substâncias transformadas e eliminadas pela bile, conta com a parte das medicações que não foi absorvida pelo organismo. Essas substâncias podem ser reabsorvidas pelo intestino (ciclo entero-hepático), favorecendo a ação do fármaco por um período mais longo (como é o caso da clorpromazina).

A excreção por via pulmonar geralmente se restringe a medicamentos anestésicos. As diversas glândulas do corpo, como as sudoríparas, lacrimais, salivares e mamárias, também eliminam, em menor quantidade, os fármacos e seus metabólitos. Assim, a administração de medicamentos a pacientes que estão amamentando deve ser cuidadosamente avaliada e, preferencialmente, a amamentação deve ser realizada longe da ingestão medicamentosa.

## FARMACODINÂMICA

A farmacodinâmica estuda a ação de um fármaco em seu sítio final de ação ou receptor e a influência desse fármaco no efeito de outro. O mecanismo de ação das medicações psiquiátricas habitualmente envolve processos pré-sinápticos, modificando a função sináptica, ou tem ação direta em receptores pré ou pós-sinápticos, sendo modulado pela afinidade, que é a capacidade de ligação do fármaco ao sítio de ação, e pela atividade intrínseca, que é a capacidade de produzir ou bloquear a produção de um estímulo.

### Impulso

A membrana celular do neurônio encontra-se permanentemente polarizada, com predomínio de cargas elétricas negativas no interior da célula. A concentração de sódio é 10 vezes maior no meio extracelular, ocorrendo o inverso com a de potássio.

Para manter esse equilíbrio, uma proteína da membrana funciona como uma bomba que transporta sódio para fora e introduz potássio no meio intracelular utilizando a energia resultante da oxidação dos alimentos. Esse mecanismo permite a formação de impulsos elétricos e sua propagação. Um impulso nervoso é uma onda de despolarização provocada pela abertura súbita de canais de sódio, possibilitando a passagem rápida de sódio para o interior da célula, com inversão da polaridade da membrana. Esse evento dura milésimos de segundo; logo a seguir, os canais de sódio são inativados e a membrana é repolarizada com a saída de quantidade equivalente de potássio. Assim, o impulso vai sendo propagado pela célula.

### Neurotransmissão

Os neurotransmissores (**Tabela 1.2**) são sintetizados dentro da própria célula a partir de precursores. O precursor da serotonina é o aminoácido triptofano, que é convertido em 5-hidroxitriptofano (5HTP) pela enzima triptofano hidroxilase. O 5HTP é convertido em serotonina pela enzima aromática aminoácido descarboxilase. O aminoácido precursor da noradrenalina e da dopamina é a tirosina, a qual é convertida em dopa por meio da enzima tirosina hidroxilase. A dopa é transformada em dopamina pela enzima dopadecarboxilase e, por último, a dopamina é transformada em noradrenalina pela ação da enzima dopamina beta-hidroxilase.

**Tabela 1.2.** Principais neurotransmissores no SNC

Neurotransmissores	
Serotonina (5HT)	Neurotensina
Dopamina (DA)	Colecistocinina (CCK)
Noradrenalina (NA)	Gastrina
Adrenalina	Secretina
Acetilcolina (ACH)	Betaendorfina
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Angiotensina
Ácido glutâmico (glutamato)	Glucagon
Ácido aspártico (aspartato)	Insulina
Glicina	Leptina
Substância P	Hormônios tireoidianos
Neurocininas A e B	Ocitocina
Óxido nítrico	Vasopressina
Monóxido de carbono	Prolactina

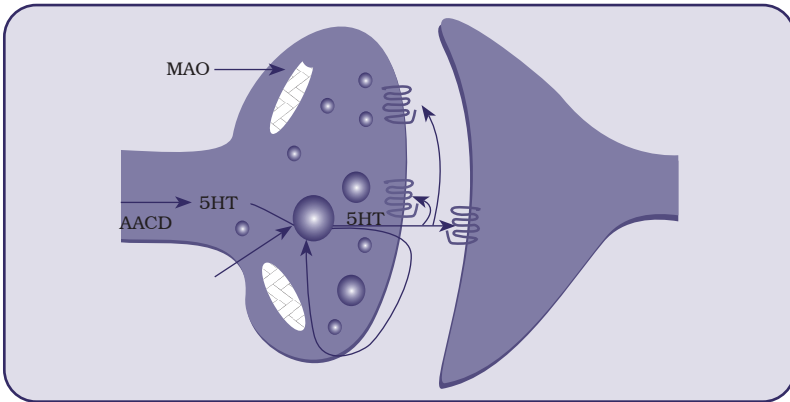
*Fonte:* desenvolvida pela autoria do capítulo.

No interior da célula, os neurotransmissores são armazenados em vesículas, as quais são de natureza lipídica, e, quando liberados delas, são destruídos por enzimas como MAO e catecol-O-metiltransferase (COMT) ou pela ação do cálcio que entra na célula com a chegada do impulso nervoso. O neurotransmissor é lançado no espaço entre as membranas pré e pós-sináptica denominado fenda sináptica (**Figura 1.3**).

Na fenda sináptica, as moléculas do neurotransmissor têm acesso aos receptores, que são estruturas tridimensionais predominantemente proteicas, cuja estrutura complementa a dos neurotransmissores. Depois de sofrerem alteração em sua conformação, são capazes de interagir entre si, formando um complexo neurotransmissor-receptor que provoca a abertura de canais iônicos específicos, alterando a polaridade da membrana e ativando enzimas formadoras de mensageiros químicos (segundos mensageiros) no citoplasma do neurônio pós-sináptico.

Esses segundos mensageiros modificam as reações químicas no citoplasma e no núcleo desse neurônio, alterando seu funcionamento e causando um efeito biológico. Em cada célula existem dezenas de milhões de receptores. Entretanto, apesar de haver mais de um trilhão de colisões por segundo entre o neurotransmissor





**Figura 1.3. Neurônio serotonérgico e mecanismos de recaptação e degradação pela monoamino-oxidase (MAO).**

Fonte: acervo da autoria do capítulo.

e o receptor, somente alguns milhões são eficazes. Esses números demonstram o dinamismo desse processo, mostrando que, mesmo que uma substância tenha afinidade pelo receptor, outros fatores vão interferir na ação das diversas substâncias e em seus consequentes efeitos farmacológicos.

### Agonismo, antagonismo, afinidade e atividade intrínseca

O efeito do fármaco sobre a via é classificado em: antagonismo (bloqueio da ação), agonismo (mimetização) e agonismo inverso (quando ocorre o efeito oposto). Além disso, o efeito pode ser classificado em relação à via pela qual ocorre (direta ou indireta) e quanto à capacidade dessa ligação de produzir efeito sobre o receptor (parcial ou total).

A levodopa, que eleva a disponibilidade da dopa, um precursor da dopamina, e os IMAO, que diminuem a desnaturação de neurotransmissores, aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica, são exemplos de medicamentos com ação em processos intracelulares pré-sinápticos, agonistas indiretos.

A carbegolina é uma molécula cuja ação ocorre diretamente sobre o receptor pós-sináptico dopaminérgico, preferencialmente os receptores do tipo D2, sendo um fármaco utilizado frequentemente no tratamento da doença de Parkinson (agonista). Os benzodiazepínicos e o álcool são estimulantes (agonistas) dos receptores pós-sinápticos do GABA e apresentam efeito inibidor sobre o

sistema nervoso central (SNC). As betacarbolinas são substâncias que, ligando-se aos mesmos receptores, têm efeitos opostos aos dos benzodiazepínicos (agonistas inversos).

Os antipsicóticos típicos e atípicos (exceto o aripiprazol) atuam sobre os receptores dopaminérgicos, também especialmente sobre os receptores D2, causando o bloqueio desses (antagonistas). Além da ação dos antipsicóticos atípicos como antagonistas parciais de receptores serotoninérgicos, outra diferenciação entre essas duas classes está relacionada à intensidade de ligação aos receptores dopaminérgicos. O aripiprazol, antipsicótico atípico, é um antagonista de receptores serotoninérgicos tipo 5HT<sub>2a</sub> e agonista parcial dopaminérgico que apresenta alta ligação aos receptores, modulada pela afinidade ao sítio de ligação, mas que origina um estímulo de menor intensidade (agonismo parcial) em relação à dopamina (aproximadamente 30%).

A ação em receptores pré-sinápticos pode ser exemplificada pela ação antagonista alfa-2-adrenérgica da mirtazapina no receptor pré-sináptico, que desencadeia um aumento da liberação de noradrenalina e serotonina na fenda sináptica.

## Modulações neuroadaptativas

A estimulação crônica provocada pelo uso contínuo pode desencadear fenômenos neuroadaptativos que aumentam ou reduzem a ação dos fármacos. Em função do aumento crônico da liberação do neurotransmissor ou do agonismo do fármaco, ocorre uma redução da produção de receptores ou *down-regulation*, fenômeno relacionado à tolerância decorrente do uso contínuo de benzodiazepínicos.

A discinesia tardia, evento potencialmente atribuível à *up-regulation*, ocorre em função do bloqueio crônico de receptores dopaminérgicos por antagonistas (os antipsicóticos) no estriado motor. Esse bloqueio crônico daria origem a aumento da produção e hipersensibilidade dos receptores dopaminérgicos anômalos, correspondendo clinicamente a movimentos involuntários.

## Tolerância

O uso crônico de substâncias psicoativas pode estar associado à redução do efeito do fármaco inicialmente observado. Diversos fenômenos estão relacionados à indução de tolerância, como mecanismos de metabolização, *down-regulation* e fatores ambientais.

O uso crônico do álcool está associado à indução de enzimas metabolizadoras do citocromo p450, levando à metabolização mais rápida de diversas substâncias, incluindo o próprio álcool. Os benzodiazepínicos e o álcool, que se ligam aos receptores GA-BAérgicos, provocam o *down-regulation* das vias moduladas pelos receptores GABA.

## Período de latência

O período entre o início da administração de um fármaco e o início do efeito terapêutico esperado é variável. Uma distinção necessária diz respeito ao efeito farmacológico esperado, como ocorre com os antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e sua ação na ejaculação precoce. O efeito farmacológico esperado sobre a ejaculação precoce está associado à ligação direta a receptores serotoninérgicos tipos 5HT<sub>2a</sub> e 5HT<sub>2c</sub>.

O efeito antidepressivo e o efeito no tratamento de transtornos ansiosos estão relacionados não só à ação em receptores pré-sinápticos e pós-sinápticos serotoninérgicos, mas também a alterações de segundos mensageiros intracelulares, conformação da fenda sináptica e fenômenos neuroadaptativos. Esses processos geralmente ocorrem de forma progressiva e têm significância clínica a partir de duas a três semanas para os antidepressivos em geral.

## Fatores que modulam a resposta à substância

Conforme já discutido, características individuais modificam a resposta à medicação (**Tabela 1.3**), principalmente mediante a modulação de aspectos farmacocinéticos. O gênero do paciente altera a proporção de água e gordura do organismo, modificando a distribuição de gordura. Os homens, p. ex., apresentam maior atividade de enzimas do citocromo p450. A idade modifica a efetividade das enzimas do citocromo p450. Portanto, recém-nascidos e idosos demonstram maior dificuldade na metabolização de diferentes fármacos.

O conhecimento e a revisão constante desses fatores são importantes tanto para a escolha do medicamento quanto para a posologia prescrita, assim como para compreender possíveis efeitos terapêuticos passíveis de serem modificados (em relação ao tempo para o início da manifestação) e efeitos adversos que podem se tornar mais ou menos presentes.

**Tabela 1.3. Fatores individuais que modificam a resposta à medicação**

Gênero
Idade
Estado nutricional (ligação a proteínas plasmáticas)
Gestação
Comorbidades clínicas
Genética (metabolizadores rápidos/lentos)
Medicamentos em uso

Fonte: desenvolvida pela autoria do capítulo.

## BIBLIOGRAFIA

- Ackenheil M. Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disord.* 2001;62(1):101-11.
- Bach R. Nonsynaptic diffusion neurotransmission (NDN) in the brain. *Neurochem Int.* 1993;23(4):297-318.
- Bazire S. *Psychotropic Drug Directory 2003/2004.* London: Fivepin Publishing Limited, 2003.
- Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *Br J Psychiatr.* 2001;178:399-405.
- Benarroch EE. Neuropeptides in the sympathetic system: presence, plasticity, modulation and implications. *Ann Neurol.* 1994;36(1):6-13.
- Bhamre S, Bhagwat SV, Shankar SK, Boyd MR, Ravindranath V. Flavin-containing monooxygenase mediated metabolism of psychoactive drugs by human brain microsomes. *Brain Res.* 1995;672(1-2):276-80.
- Boullata JI. Drug-Nutrition Interactions and the Brain: It's Not All in Your Head. *Curr Nutr Rep.* 2019;8(2):92-8.
- Camarini R, Gorenstein C. Farmacocinética e Farmacodinâmica. In: Louzã Neto MR, Elkis H. *Psiquiatria Básica.* 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2007.
- Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(2):139-48.
- Darragh A, Kenny M, Lambe RF, O'Kelly DA. Adverse effects of caffeine. *Irish Journal of Medical Science.* 1981;150(1):47-53.
- Dawson TM, Snyder SH. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. *J Neurosci.* 1994;14(9):5147-59.
- DeLeon A, Patel NC, Crismon ML. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther.* 2004 May; 26(5): 649-66.
- Emamghoreishi M, Li PP, Schlichter L, Parikh S, Cooke R, Warsh JJ. Associated disturbances in calcium homeostasis and G protein-mediated cAMP signaling in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry.* 2000;48(7):665-73.
- Fischbach GD. Mind and brain. *Scientific American.* 1992;267(3):48-60.

- Ghahramani P, Ellis SW, Lennard MS, Ramsay LE, Tucker GT. Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;43(2):137-44.
- Golding DW. A pattern confirmed and refined-synaptic, nonsynaptic and parasynaptic exocytosis. *Bioessays*. 1994;16(7):503-8.
- Graeff F G. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. 2. ed. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária; 1990.
- Jessell TM, Kandel ER. Synaptic transmission: a bidirectional and self-modifiable form of cell-cell communication. *Cell*. 1993;72(Suppl):1-30.
- Kelly RB. Storage and release of neurotransmitters. *Cell*. 1993;72(Suppl):43-53.
- Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther*. 2005;106(1):97-132.
- Lader MH, Gentil Filho V. Conceitos básicos em psicofarmacologia clínica. *Folha Médica*. 1977;75:147-53.
- Klang M, McLymont V, Ng N. Osmolality, pH, and compatibility of selected oral liquid medications with an enteral nutrition product. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(5): 689-94.
- Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci*. 1993;16(6):233-40.
- Lincoln J, Stewart ME, Preskorn SH. How sequential studies in-form drug development: evaluating the effect of food intake on optimal bioavailability of ziprasidone. *J Psychiatr Pract*. 2010;16(2):103-14.
- Lundberg JM, Hökfelt T. Coexistence of peptides and classical neurotransmitters. *Trends Neurosci*. 1983;6:325-33.
- Mandrioli R, Forti GC, Raggi MA. Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome p450. *Curr Drug Metab*. 2006;7(2):127-33.
- Mattos JP, Mattos VMBC. Novos agonistas dopaminérgicos. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2A):329-32.
- Mazzio E, Becker A, Soliman KF. Characterization of neurotransmitters and dopamine attenuation of inducible nitric oxide synthase in glioma cells. *J Neuroimmunol*. 2002;131(1-2):70-82.
- Proudfoot AT, Krenzelok EP, Vale JA. Position Paper on Urine Alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2004;42(1):1-26.
- Quintana DS, Steen NE, Andreassen OA. The promise of intranasal esketamine as a novel and effective antidepressant. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(2):123-4.
- Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv*. 2004;4(5):259-72.
- Ramos RT. As bases biológicas do transtorno do pânico. *Rev Psiquiatr Clin*. 2001;28(1):9-11.
- Soares OT. Guia de interações medicamentosas em Psiquiatria. Rio de Janeiro: EPUC; 2006.
- Stahl SM. Neuronal traffic signals in tardive dyskinesia: not enough “stop” in the motor striatum. *CNS Spectr*. 2017;22(6):427-34.

- Sthal SM. Sthal's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. 3. ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
- Uno S, Dalton TP, Derkenne S, Curran CP, Miller ML, Shertzer HG, et al. Oral exposure to benzo[a]pyrene in the mouse: detoxication by inducible cytochrome P450 is more important than metabolic activation. *Mol Pharmacol.* 2004;65(5):1225-37.
- Urichuk L, Prior TI, Dursun S, Baker G. Metabolism of atypical antipsychotics: involvement of cytochrome p450 enzymes and relevance for drug-drug interactions. *Curr Drug Metab.* 2008;9(5):410-8.
- Wang HY, Friedman E. Increased association of brain protein kinase C with the receptor for activated C kinase-1 (RACK1) in bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry.* 2001;50(5):364-70.
- Wijnen PA, Op den Buijsch RA, Drent M, Kuipers PM, Neef C, Bast A, et al. Review article: the prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(Suppl 3):211-9.
- Zanini AC, Oga S. *Farmacologia aplicada.* 4. ed. São Paulo: Atheneu; 1989.