

Os tempos estão mudando: uma proposta sobre como a flexibilidade cerebral vai além do óbvio para incluir os conceitos de “ascendente” e “descendente” na neuroplasticidade

O que há de realmente diferente no transtorno bipolar no idoso?

Tratamento farmacológico anti-inflamatório em crianças e adolescentes com sintomas depressivos

Artigos satélites:

Uso da atomoxetina em transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e suas comorbidades

L-metilfolato e vitamina B12 têm papéis promissores na prática psiquiátrica?





Sumário

Os tempos estão mudando: uma proposta sobre como a flexibilidade cerebral vai além do óbvio para incluir os conceitos de “ascendente” e “descendente” na neuroplasticidade

Pág. 4

O que há de realmente diferente no transtorno bipolar no idoso?

Pág. 10

Tratamento farmacológico anti-inflamatório em crianças e adolescentes com sintomas depressivos

Pág. 13

Artigos satélites

Uso da atomoxetina em transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e suas comorbidades

Pág. 18

L-metilfolato e vitamina B12 têm papéis promissores na prática psiquiátrica?

Pág. 23

Nota editorial

Caros Leitores,

É com grande entusiasmo que apresentamos a sexta edição da nossa revista de psiquiatria. Uma série de reportagens que exploram as fronteiras da psiquiatria, trazendo à luz descobertas e abordagens inovadoras, será discutida, como: as perspectivas inovadoras sobre a neuroplasticidade, o transtorno bipolar em idosos, e o potencial dos tratamentos anti-inflamatórios em jovens com sintomas depressivos.

A primeira reportagem, "Os tempos estão mudando: uma proposta sobre como a flexibilidade cerebral vai além do óbvio para incluir os conceitos de "ascendente" e "descendente" na neuroplasticidade", mergulha no conceito revolucionário de neuroplasticidade, com enfoque especial nos mecanismos "ascendentes" e "descendentes". Esse artigo não apenas destaca a capacidade de reorganização cerebral em resposta ao aprendizado ou após uma lesão, mas também explora como esse processo pode ser influenciado por fatores internos e externos, oferecendo uma visão mais ampla e integrada da flexibilidade cerebral.

Em seguida, nossa atenção se volta para o transtorno bipolar, com a reportagem "O que há de realmente diferente no transtorno bipolar no idoso?", na qual discutimos como essa condição afeta de maneira distinta a população idosa, levantando questões importantes sobre diagnóstico, tratamento e o impacto da idade no curso da doença. Esse artigo busca esclarecer equívocos comuns e oferecer uma compreensão mais profunda do transtorno bipolar em um contexto de envelhecimento.

Por fim, abordamos um tema emergente na psiquiatria infantil e adolescente com a reportagem "Tratamento farmacológico anti-inflamatório em crianças e adolescentes com sintomas depressivos". Esse artigo examina a promessa de novas estratégias terapêuticas que focam na inflamação como um componente-chave na patogênese dos sintomas depressivos. Ao explorar o potencial dos tratamentos anti-inflamatórios, essa reportagem oferece uma nova esperança para abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas para jovens.

Por meio desses textos, nossa revista se propõe a ser um veículo de conhecimento e inovação, desafiando as fronteiras do conhecimento psiquiátrico. Encorajamos nossos leitores a refletirem sobre essas descobertas e a considerarem suas implicações práticas na melhoria dos cuidados de saúde mental. Juntos, podemos avançar em direção a um futuro em que a compreensão e o tratamento das condições psiquiátricas sejam mais eficazes, compassivos e personalizados.

Atenciosamente,

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 2, Nº 6 - 2024 • ISSN 2965-0313

Equipe editorial

Editores fundadores:

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann
Michel Haddad

Editora técnico-científica:

Naielly Rodrigues da Silva

Jornalista responsável:

Pedro S. Erramouspe

Desenho editorial:

Iuri Augusto

Revisão:

Glair Picolo Coimbra
Ricardo Pereira

Publicação destinada à classe médica.

Material elaborado e produzido pela
Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

Produção editorial:

Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

Periodicidade:

Bimestral

*Os artigos assinados são de inteira
responsabilidade dos autores e não refletem,
necessariamente, a opinião da BIPP.*

17287-Completa_BIP_BRA_v11_AMH



©2024 EUROPA PRESS

CNPJ: 04.629.455/0001-21

Rua Alcides Ricardini Neves, nº 12,
Conjs. 1111/1112 - CEP: 04575-050
Brooklin - São Paulo - SP

europapress.brasil@europapress.com.br
Tel. 55 11 5506 7006



Os tempos estão mudando: uma proposta sobre como a flexibilidade cerebral vai além do óbvio para incluir os conceitos de “ascendente” e “descendente” na neuroplasticidade

Diniz CRAF, Crestani AP.

The times they are a-changin': a proposal on how brain flexibility goes beyond the obvious to include the concepts of “upward” and “downward” to neuroplasticity. *Mol Psychiatry*. 2023 Mar;28(3):977-92.

A etimologia da neuroplasticidade deriva do termo grego “*plastikós*”, que significa “adequado para moldagem”. Esse conceito refere-se à capacidade do sistema nervoso de reorganizar sua estrutura em resposta a estímulos, internos ou externos.¹ Apesar da controvérsia inicial e da crença de que o cérebro adulto era imutável, os avanços revelaram a neuroplasticidade como uma propriedade cerebral fundamental e vitalícia.² Nesse sentido, considerando uma perspectiva mais ampla de um cérebro flexível, Diniz e Crestani (2023) incluíram os conceitos de “ascendente” e “descendente” à neuroplasticidade, visando demonstrar que a neuroplasticidade não trata apenas de construir, mas também do processo de desmonte para uma circuitaria funcional.³

O cérebro humano, ao nascer, contém dezenas de bilhões de células cerebrais, e um único neurônio pode se conectar a até 15.000 outras células.^{4,5} Uma neurocircuitaria fundamentalmente redundante no sistema nervoso imaturo tem sido demonstrada, portanto a desconexão neuronal como refinamento precoce do neurodesenvolvimento parece ser uma consequência natural do neurodesenvolvimento.⁶ Ou seja, um modelo embrionário inicial, caracterizado por sinapses abundantes e promíscuas, evolui para um padrão adulto de conectividade neuronal direcionado por atividade, à medida que o repertório de configurações de circuito é refinado por meio de processos de poda.⁷

O envelhecimento também apresenta uma desconexão sináptica microestrutural como uma consequência natural da idade. De fato, há um declínio na densidade de neurônios corticais, bem como perda de células em áreas corticais e subcorticais de humanos idosos e primatas não humanos, relacionado com o encolhimento do cérebro associado à idade.⁸⁻¹⁰ Ainda, estudos de conectoma estrutural ou funcional demonstraram que a integridade da rede cerebral parece sofrer um declínio geral e sólido a partir da meia-idade que impacta diretamente o desempenho cognitivo como tarefas de memória e funções executivas gerais.^{3,11-13} No entanto, certos nichos neuronais, como a zona subventricular (SVZ) dos ventrículos laterais e a zona subgranular (SGZ) do hipocampo, mantêm a capacidade de produzir neurônios ao longo da vida, mesmo com a abolição generalizada do programa de proliferação celular no cérebro durante o neurodesenvolvimento.¹⁴

De maneira paralela aos fatores intrínsecos que modulam a poda sináptica no desenvolvimento cerebral e no processo de envelhecimento, fatores externos também podem influenciar diretamente os processos neuroplásticos ao longo da vida.³ As respostas ao estresse são complexas e dinâmicas, envolvendo rearranjos moleculares e neuronais coordenados para uma resposta eficaz a desafios ameaçadores.¹⁵ Entretanto, uma exposição prolongada ao estresse frequentemente desregula o sistema de resposta ao estresse, levando a uma homeostase desadaptativa e aumentando o risco de vários transtornos neuropsiquiátricos, como depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT).^{15,16} **(Figura 1)**

Crianças que experimentam agressão física/sexual podem apresentar encolhimento de estruturas corticais, e o estresse infantil pode causar alterações cerebrais duradouras, persistindo na idade adulta.¹⁷⁻²¹ Ainda, experiências pessoais de abuso têm o potencial de causar alterações cerebrais direcionadas para regiões associadas à informação sensorial adversa específica.²²⁻²⁵ Portanto, diversos estressores, especialmente os vivenciados na infância, têm a capacidade de causar desconexão neuronal. As alterações provocadas pelo estresse induzem perturbações sinápticas específicas, mas também podem induzir

um rearranjo cerebral complexo, de maneira que alguns neurocircuitos são, na verdade, reforçados em vez de enfraquecidos.³

Desde que se descobriu que o hipocampo humano continua a produzir neurônios ao longo da vida adulta, a neurogênese tornou-se um tema de intensa investigação, principalmente associada à fisiopatologia de transtornos mentais e mecanismo de ação de psicofármacos.^{14,26} Embora o papel funcional dos neurônios nascidos em adultos na SGZ do hipocampo ainda não esteja completamente elucidado, vários estudos sugerem que esses neurônios são importantes para a separação de padrões neuronais e discriminação contextual.²⁷ Ao focar no hipocampo, a neurogênese hipoteticamente promove a flexibilidade cognitiva, permitindo ao cérebro atualizar precisamente as informações espaço-temporais para adaptar-se eficientemente a um ambiente dinâmico.²⁸ Portanto, não é inesperado que o estresse afete a neurogênese hipocampal, como demonstrado por diversos estudos pré-clínicos.²⁹⁻³²

Para além do comprometimento da neurogênese hipocampal, o estresse também se relaciona com alterações da força sináptica no hipocampo, afetando amplamente a plasticidade sináptica funcional.³ O estresse pós-natal precoce, por exemplo, parece impactar a força sináptica no hipocampo, acompanhado de uma diminuição na complexidade da árvore dendrítica nessa região.³³ No entanto, é crucial ressaltar que o estresse não necessariamente causará diminuição da força sináptica, podendo, na verdade, aumentá-la ou mantê-la inalterada, dependendo de diversos fatores, incluindo a natureza do estresse e a fase de resposta ao estresse.³⁴



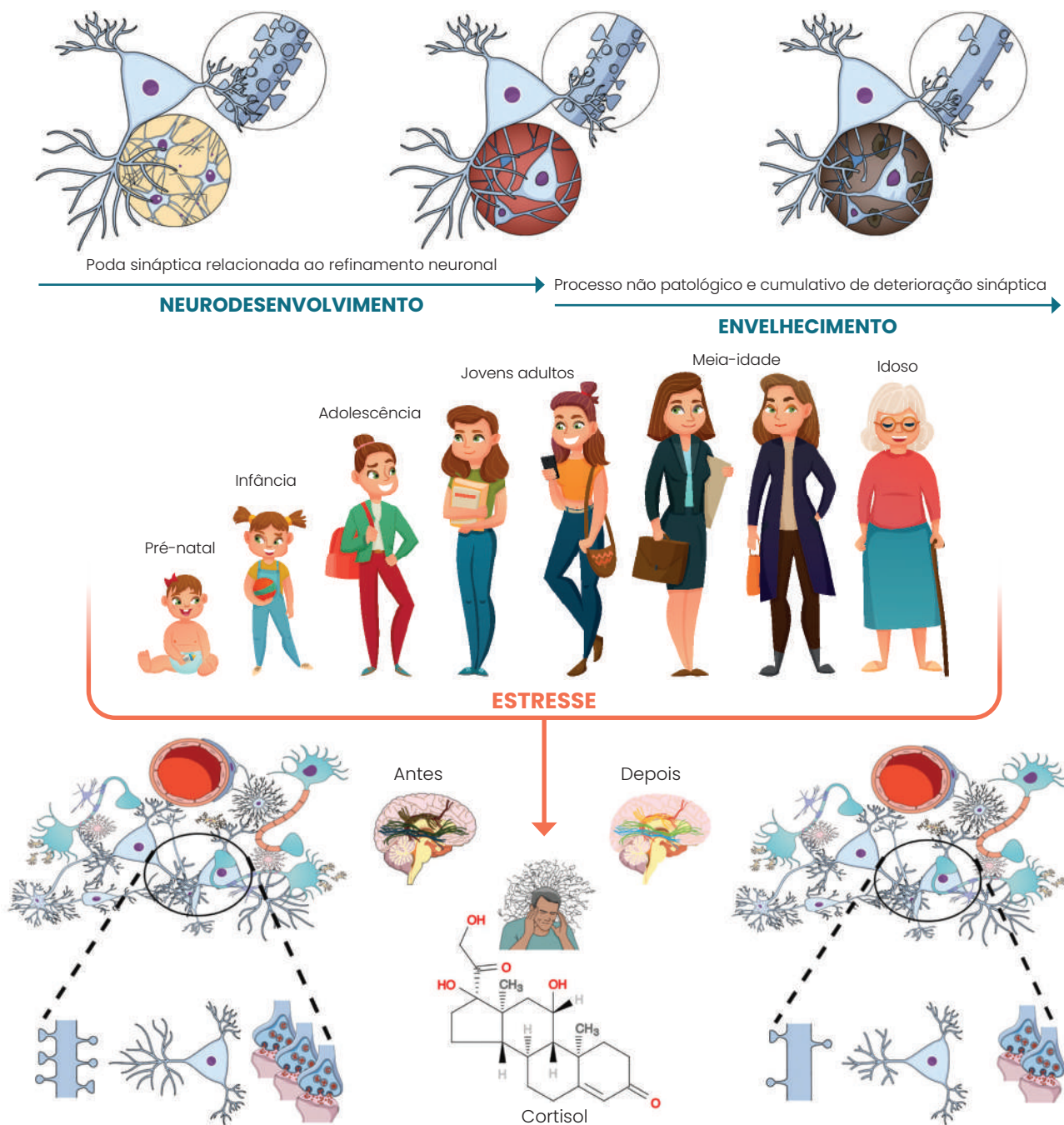


Figura 1. O cérebro sob estresse. O conceito de estresse funcionando como um fator extrínseco capaz de alterar o cérebro é baseado em nada mais do que nossa capacidade biológica de perceber ameaças, reais ou imaginadas, presentes ou antecipadas, emocionais ou físicas. Essa percepção é, então, acompanhada por uma sensação de incômodo emocional, e grandes alterações fisiológicas que deveriam, em princípio, nos ajudar a produzir o melhor comportamento adaptativo para a sobrevivência acabam levando a ajustes comportamentais mal adaptativos. De fato, uma grande variedade de condições pode ser percebida como estressante, e a extensão dos efeitos cerebrais vai variar dependendo da relação entre a resiliência individual e a duração do estresse. Esses efeitos incluem alterações microestruturais e, posteriormente, macroestruturais, ambas normalmente (mas não apenas) associadas à ativação de desconexões sinápticas. De forma interessante, alterações morfofuncionais do cérebro induzidas pelo estresse são geralmente reversíveis. Em alguns casos, os efeitos do estresse crônico podem se sobrepor aos efeitos do neurodesenvolvimento e do envelhecimento sobre o cérebro, relacionando-se, inclusive, com o desenvolvimento de transtornos mentais

Adaptada de: C.R.A.F. Diniz, et al. Mol Psychiatry 28(3) (2023) 977-92.³

A memória, uma função cognitiva crucial, envolve três estágios principais: aquisição, consolidação e recuperação, com a codificação inicial da informação sensorial, a alteração da excitabilidade neuronal e o estabelecimento da plasticidade sináptica durante a fase de codificação. A recuperação da memória ocorre progressivamente, impulsionada por pistas preditivas.^{35,36} Após recuperar uma memória, diante do ambiente em constante mudança e das atualizações sensoriais, vários destinos podem ocorrer, como reconsolidação, extinção e esquecimento.³⁷ A reconsolidação permite a modificação da memória original ao abrir uma nova janela temporal de labilidade, enquanto a extinção acontece quando um novo traço de memória rivaliza com o original.³⁸⁻⁴¹

Nesse sentido, a plasticidade sináptica descendente é necessária para a formação da memória na idade adulta, no entanto, de maneira análoga ao neurodesenvolvimento, a desconexão sináptica dependente da atividade também é importante durante a idade adulta para o refinamento dos circuitos cerebrais.⁴² Dessa maneira, a supressão de conjuntos neuronais ligados à base de uma memória anterior pode facilitar o aprendizado ou memória subsequentes, diminuindo possíveis interferências.⁴³

Desde a descoberta da plasticidade cerebral, há uma busca da intensificação desse fenômeno, frequentemente focando no aumento das conexões neuronais. Isso pode ser compreendido de maneira lógica, uma vez que as

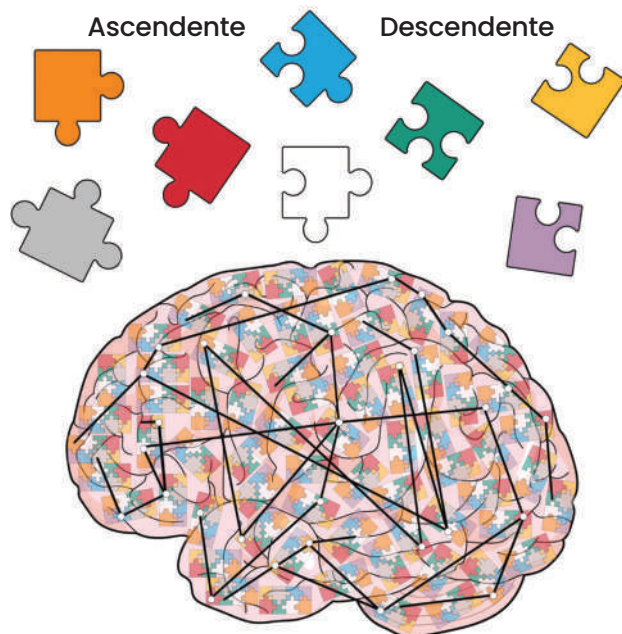
desconexões ou a diminuição da neuroplasticidade no geral têm sido associadas a diversos distúrbios cerebrais.⁴⁴ Dessa forma, uma perspectiva de futuro para a psicofarmacologia inclui compreender que pode haver uma mudança de paradigma em relação ao entendimento da neuroplasticidade, uma vez que as desconexões sinápticas também podem se enquadrar no conceito de neuroplasticidade.³

Assim, uma vez conscientes do quadro mais amplo relativo ao papel da flexibilidade cerebral, seria correto se referir à neuroplasticidade como um equilíbrio ascendente e descendente. Ou seja, a neuroplasticidade ocorre como resultado da capacidade intrínseca do cérebro de se modificar, independentemente da direção que esse processo tome. Doenças neurodegenerativas, lesões cerebrais ou acidentes vasculares tornam o cérebro menos flexível devido à perda significativa de massa cerebral, resultando inevitavelmente em comprometimento da neuroplasticidade. No entanto, em condições fisiológicas como neurodesenvolvimento, envelhecimento saudável, resposta ao estresse, memória e aprendizagem, a renovação sináptica é um componente crucial para otimizar o fluxo de informações neurais conforme necessário.³

Por fim, à medida que o conhecimento se expande, o horizonte desse entendimento também se amplia, assim, um conceito amplo de neuroplasticidade possivelmente poderá abrir muitos caminhos para a melhor compreensão da complexidade cerebral e possibilidades de intervenção cada vez mais refinadas. (Figura 2)



NEUROPLASTICIDADE



Dentro do cenário mais amplo, como pode ser visto em quebra-cabeças montados, embora a neuroplasticidade pareça se originar, em primeira instância, de modificações microscópicas nas espinhas e dendritos, de acordo com a perspectiva neuronal, suas consequências se expandem em uma direção macroscópica, onde alterações orquestradas individualmente são integradas às diferentes populações de neurônios e circuitos neuronais. Assim, qualquer causa ou consequência das alterações de neuroplasticidade de um emaranhado cerebral, seja ascendente ou descendente, pode ser conectada direta ou indiretamente a pelos menos alguma outra parte do cérebro que pode, ainda, apresentar uma direção completamente oposta de neuroplasticidade.

Figura 2. A neuroplasticidade descendente dentro da perspectiva maior e complementar do emaranhado cerebral. A neuroplasticidade, em toda a sua complexidade, deve ser conceitualmente compreendida como um equilíbrio entre o que chamamos de “neuroplasticidade ascendente e descendente”. O cérebro em desenvolvimento e, parcialmente, também o cérebro adulto, é flexível, e moldável e, assim, a diminuição dos níveis de densidade ou complexidade estrutural dos espinhos e/ou dendritos pode ser considerada como parte de um programa de neuroplasticidade, em vez de uma deficiência dela.

Assim, de forma comparável à forma que as peças de um quebra-cabeça se encaixam, as neuroplasticidades ascendente e descendente trabalham de forma complementar para que o cérebro eventualmente possa restabelecer suas conexões pelo ajuste fino neuronal, otimizando a eficiência da rede em certas condições de demanda.

Na representação esquemática, as peças de quebra-cabeça laranjas, cinzas e vermelhas representam diferentes populações de neurônios que, na soma dos eventos, representam a plasticidade ascendente global, enquanto as peças verdes, amarelas e rosas representam diferentes populações de neurônios que, na soma dos eventos, representam a plasticidade descendente global. As peças azuis e brancas representam neurônios com um número equilibrado de eventos que representam tanto plasticidade ascendente quanto descendente.

Adaptada de: C.R.A.F. Diniz, et al. Mol Psychiatry 28(3) (2023) 977-92.³

Referências

1. P. Mateos-Aparicio, A. Rodríguez-Moreno, The Impact of Studying Brain Plasticity, Front Cell Neurosci 13 (2019) 66.
2. A. May, Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain, Trends Cogn Sci 15(10) (2011) 475-82.
3. C.R.A.F. Diniz, A.P. Crestani, The times they are a-changin': a proposal on how brain flexibility goes beyond the obvious to include the concepts of “upward” and “downward” to neuroplasticity, Mol Psychiatry 28(3) (2023) 977-92.
4. P.R. Huttenlocher, Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging, Brain Res 163(2) (1979) 195-205.
5. P.R. Huttenlocher, A.S. Dabholkar, Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex, J Comp Neurol 387(2) (1997) 167-78.
6. D. Purves, J.W. Lichtman, Elimination of synapses in the developing nervous system, Science 210(4466) (1980) 153-7.
7. D.B. Kantor, A.L. Kolodkin, Curbing the excesses of youth: molecular insights into axonal pruning, Neuron 38(6) (2003) 849-52.
8. H. BRODY, Organization of the cerebral cortex. III. A study of aging in the human cerebral cortex, J Comp Neurol 102(2) (1955) 511-6.
9. M.J. Ball, Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with ageing and dementia. A quantitative study, Acta Neuropathol 37(2) (1977) 111-8.

10. P.D. Coleman, D.G. Flood, Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease, *Neurobiol Aging* 8(6) (1987) 521-45.
11. J.R. Andrews-Hanna, A.Z. Snyder, J.L. Vincent, C. Lustig, D. Head, M.E. Raichle, R.L. Buckner, Disruption of large-scale brain systems in advanced aging, *Neuron* 56(5) (2007) 924-35.
12. J.S. Damoiseaux, C.F. Beckmann, E.J. Arigita, F. Barkhof, P. Scheltens, C.J. Stam, S.M. Smith, S.A. Rombouts, Reduced resting-state brain activity in the "default network" in normal aging, *Cereb Cortex* 18(8) (2008) 1856-64.
13. L. Wang, P. Laviolette, K. O'Keefe, D. Putcha, A. Bakour, K.R. Van Dijk, M. Pihlajamäki, B.C. Dickerson, R.A. Sperling, Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals, *Neuroimage* 51(2) (2010) 910-7.
14. O. Bergmann, K.L. Spalding, J. Frisén, Adult Neurogenesis in Humans, *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7(7) (2015) a018994.
15. M. Joëls, T.Z. Baram, The neuro-symphony of stress, *Nat Rev Neurosci* 10(6) (2009) 459-66.
16. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed, American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
17. A.L. van Harmelen, M.J. van Tol, N.J. van der Wee, D.J. Veltman, A. Aleman, P. Spinhoven, M.A. van Buchem, F.G. Zitman, B.W. Penninx, B.M. Elzinga, Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment, *Biol Psychiatry* 68(9) (2010) 832-8.
18. M. Monninger, E.J. Kraaijenhanger, T.M. Pollok, R. Boecker-Schlier, C. Jennen-Steinmetz, S. Baumeister, G. Esser, M. Schmidt, A. Meyer-Lindenberg, M. Laucht, D. Brandeis, T. Banaschewski, N.E. Holz, The Long-Term Impact of Early Life Stress on Orbitofrontal Cortical Thickness, *Cereb Cortex* 30(3) (2020) 1307-17.
19. N.E. Holz, R. Boecker, E. Hohm, K. Zohsel, A.F. Buchmann, D. Blomeyer, C. Jennen-Steinmetz, S. Baumeister, S. Hohmann, I. Wolf, M.M. Plichta, G. Esser, M. Schmidt, A. Meyer-Lindenberg, T. Banaschewski, D. Brandeis, M. Laucht, The long-term impact of early life poverty on orbitofrontal cortex volume in adulthood: results from a prospective study over 25 years, *Neuropsychopharmacology* 40(4) (2015) 996-1004.
20. M.D. Underwood, M.J. Bakalian, T. Escobar, S. Kassir, J.J. Mann, V. Arango, Early-Life Adversity, but Not Suicide, Is Associated with Less Prefrontal Cortex Gray Matter in Adulthood, *Int J Neuropsychopharmacol* 22(5) (2019) 349-57.
21. A. Tomoda, H. Suzuki, K. Rabi, Y.S. Sheu, A. Polcari, M.H. Teicher, Reduced prefrontal cortical gray matter volume in young adults exposed to harsh corporal punishment, *Neuroimage* 47 Suppl 2(Suppl 2) (2009) T66-71.
22. C.M. Heim, H.S. Mayberg, T. Mletzko, C.B. Nemeroff, J.C. Pruessner, Decreased cortical representation of genital somatosensory field after childhood sexual abuse, *Am J Psychiatry* 170(6) (2013) 616-23.
23. J. Choi, B. Jeong, M.L. Rohan, A.M. Polcari, M.H. Teicher, Preliminary evidence for white matter tract abnormalities in young adults exposed to parental verbal abuse, *Biol Psychiatry* 65(3) (2009) 227-34.
24. A. Tomoda, C.P. Navalta, A. Polcari, N. Sadato, M.H. Teicher, Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women, *Biol Psychiatry* 66(7) (2009) 642-8.
25. A. Tomoda, A. Polcari, C.M. Anderson, M.H. Teicher, Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood, *PLoS One* 7(12) (2012) e52528.
26. P.S. Eriksson, E. Perfilieva, T. Björk-Eriksson, A.M. Alborn, C. Nordborg, D.A. Peterson, F.H. Gage, Neurogenesis in the adult human hippocampus, *Nat Med* 4(11) (1998) 1313-7.
27. T. Hainmueller, M. Bartos, Dentate gyrus circuits for encoding, retrieval and discrimination of episodic memories, *Nat Rev Neurosci* 21(3) (2020) 153-68.
28. A. Surget, C. Belzung, Adult hippocampal neurogenesis shapes adaptation and improves stress response: a mechanistic and integrative perspective, *Mol Psychiatry* 27(1) (2022) 403-21.
29. K. Pham, J. Nacher, P.R. Hof, B.S. McEwen, Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus, *Eur J Neurosci* 17(4) (2003) 879-86.
30. J.M. Bessa, D. Ferreira, I. Melo, F. Marques, J.J. Cerqueira, J.A. Palha, O.F. Almeida, N. Sousa, The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling, *Mol Psychiatry* 14(8) (2009) 764-73, 739.
31. M.N. Jayatissa, K. Henningsen, G. Nikolajsen, M.J. West, O. Wiborg, A reduced number of hippocampal granule cells does not associate with an anhedonia-like phenotype in a rat chronic mild stress model of depression, *Stress* 13(2) (2010) 95-105.
32. E. Gould, P. Tanapat, B.S. McEwen, G. Flügge, E. Fuchs, Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress, *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(6) (1998) 3168-71.
33. K.L. Brunson, E. Kramár, B. Lin, Y. Chen, L.L. Colgin, T.K. Yanagihara, G. Lynch, T.Z. Baram, Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress, *J Neurosci* 25(41) (2005) 9328-38.
34. M. Joëls, H.J. Krugers, LTP after stress: up or down?, *Neural Plast* 2007 (2007) 93202.
35. T. Abel, K.M. Lattal, Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval, *Curr Opin Neurobiol* 11(2) (2001) 180-7.
36. E.R. Kandel, Y. Dudai, M.R. Mayford, The molecular and systems biology of memory, *Cell* 157(1) (2014) 163-86.
37. L. de Oliveira Alvares, F.H. Do-Monte, Understanding the dynamic and destiny of memories, *Neurosci Biobehav Rev* 125 (2021) 592-607.
38. J. Haubrich, K. Nader, Memory Reconsolidation, *Curr Top Behav Neurosci* 37 (2018) 151-76.
39. K. Nader, O. Hardt, A single standard for memory: the case for reconsolidation, *Nat Rev Neurosci* 10(3) (2009) 224-34.
40. G.J. Quirk, D. Mueller, Neural mechanisms of extinction learning and retrieval, *Neuropsychopharmacology* 33(1) (2008) 56-72.
41. I. Izquierdo, C.R. Furini, J.C. Myskiw, Fear Memory, *Physiol Rev* 96(2) (2016) 695-750.
42. J.S. Wiegert, T.G. Oertner, Long-term depression triggers the selective elimination of weakly integrated synapses, *Proc Natl Acad Sci U S A* 110(47) (2013) E4510-9.
43. H.C. Barron, T.P. Vogels, T.E. Behrens, M. Ramaswami, Inhibitory engrams in perception and memory, *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(26) (2017) 6666-74.
44. I.S. Stein, K. Zito, Dendritic Spine Elimination: Molecular Mechanisms and Implications, *Neuroscientist* 25(1) (2019) 27-47.



O que há de realmente diferente no transtorno bipolar no idoso?

Dols A, Sajatovic M.

What is really different about older age bipolar disorder? Eur Neuropsychopharmacol. 2024 Feb 6;82:3–5.

O transtorno bipolar no idoso (TBI) é caracterizado por pacientes que têm 50 anos de idade ou mais e apresentam transtorno bipolar (TB). O conceito de TBI inclui indivíduos que têm início da doença na idade adulta jovem (a idade mais comum de início), mas também aqueles que têm início da doença mais tarde na vida.¹ Constituindo um subgrupo mais complexo do TB, o TBI exibe um fenótipo clínico distinto, incluindo desafios em saúde física e comprometimento cognitivo, ambos limitando e complicando o processo de tratamento e recuperação. Os impactos negativos nos resultados de pacientes com TBI também podem incluir fatores externos como a diminuição da rede social, a perda de apoio familiar, escolhas

de estilo de vida e mobilidade reduzida, fatores comuns ao processo de envelhecimento.¹ **(Tabela 1)**

Há uma limitação clara de diretrizes baseadas em evidências quando se trata de TBI. Nesse sentido, em 2018, iniciou-se o projeto conhecido como envelhecimento global e experimentos geriátricos no transtorno bipolar (GAGE-BD – do inglês: *Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder*), apoiado pelo *Bowden Massey Strategic Research Initiative*, envolvendo mais de 20 pesquisadores internacionais e coletando dados de arquivo de pelo menos 2.200 indivíduos, o qual buscou compreender o perfil clínico de pacientes idosos com TB.²

Tabela 1. Características clínicas do transtorno bipolar no idoso

Definição	• Pacientes com TB e idade igual ou superior a 50 anos • Prevalência de 0,5% a 1,0% • Linha de corte para início precoce vs. início tardio do TB: 40 anos de idade
Fenótipo	• Mais episódios depressivos, episódios secundários de mania e uso de antidepressivos • Menos comorbidades psiquiátricas, menos problemas por uso de substâncias e menor probabilidade de histórico familiar de transtorno de humor
Desfecho	• Complicado por déficit somático ou cognitivo • Complicado por tamanho reduzido da rede social, perda de apoio de amigos e familiares, escolhas de estilo de vida, mobilidade reduzida • Teste breve de avaliação do funcionamento versão adaptada para idosos (FAST-O – do inglês: <i>Functioning Assessment Short Test</i>) é uma escala validada para medir o funcionamento diário no TBI
Saúde física	• Em particular, saúde cardiovascular e certos tipos de câncer • Média de 2,4 comorbidades somáticas • Relacionada a estilo de vida, obstáculos aos cuidados médicos, efeitos adversos da medicação, gravidade do TB e fatores genéticos
Cognição	• Déficit cognitivo em 40-50% dos idosos com TB • Principalmente observado no domínio da memória • Associado com risco aumentado de demência
Farmacoterapia	• Lítio é a escolha preferencial para a monoterapia de manutenção do TBI • As medicações com eficácia comprovada em adultos jovens podem também ser eficazes no TBI • Mais vulnerável aos efeitos adversos e interações medicamentosas

TB: transtorno bipolar; TBI: transtorno bipolar no idoso.

Adaptada de: A. Dols, M. Sajatovic, What is really different about older age bipolar disorder?, Eur Neuropsychopharmacol 82 (2024) 3-5.¹

O fenótipo clínico do TBI mostra associação com mais comorbidades somáticas e cognitivas, episódios depressivos, mania secundária e uso de antidepressivos, em comparação com adultos mais jovens com TB. No entanto, em comparação, o TBI apresenta menos comorbidades psiquiátricas, episódios depressivos menos graves, menor incidência de problemas de uso de substâncias e menor probabilidade de histórico familiar de transtorno de humor.³ Os resultados do GAGE-BD indicam que a gravidade dos sintomas depressivos e maníacos pode ser reduzida na idade avançada.²

A idade média de início do primeiro episódio de humor é de 48 anos, portanto a sociedade internacional para transtorno bipolar propôs um ponto de corte de 40 anos para distinguir entre transtorno bipolar de início precoce (TBIP) e transtorno bipolar de início tardio (TBIT).³ Apesar dessa classificação, os perfis clínicos não podem ser distinguidos pela idade de início, visto que comparações entre TBIP e TBIT demonstram que

não há diferença em relação a comorbidades físicas e psiquiátricas, depressão, mania e funcionamento.³ Da mesma forma, não parece haver diferença em relação a comorbidades físicas e psiquiátricas, funcionamento geral, desempenho cognitivo e carga somática na comparação dos subtipos de TBI tipo I e tipo II, sugerindo que a distinção entre esses tipos pode ter menos relevância clínica no TBI.⁴

Indivíduos com TB ao longo da vida enfrentam carga de doença física elevada, especialmente em relação a doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer. No projeto GAGE-BD, a média geral de comorbidades somáticas foi de 2,4, com mulheres demonstrando saúde física mais comprometida, em comparação aos homens.^{2,5} Pensando em efeitos a longo prazo, independentemente da faixa etária, é essencial realizar triagem somática e monitorar sistematicamente os efeitos colaterais da medicação psicotrópica em pacientes com TB.¹

O comprometimento cognitivo subjetivo e objetivo é um fator importante a ser considerado, uma vez que é experimentado por 40%-50% dos pacientes com TBI com um risco aumentado de demência.⁶ Tem sido demonstrado que, mesmo durante estados eutímicos, vários domínios cognitivos (principalmente o domínio da memória) parecem estar prejudicados no TBI.⁶ Ainda, quando comparados com pacientes idosos com depressão unipolar ou controles saudáveis, os pacientes com TBI apresentavam um perfil cognitivo mais gravemente prejudicado.⁷

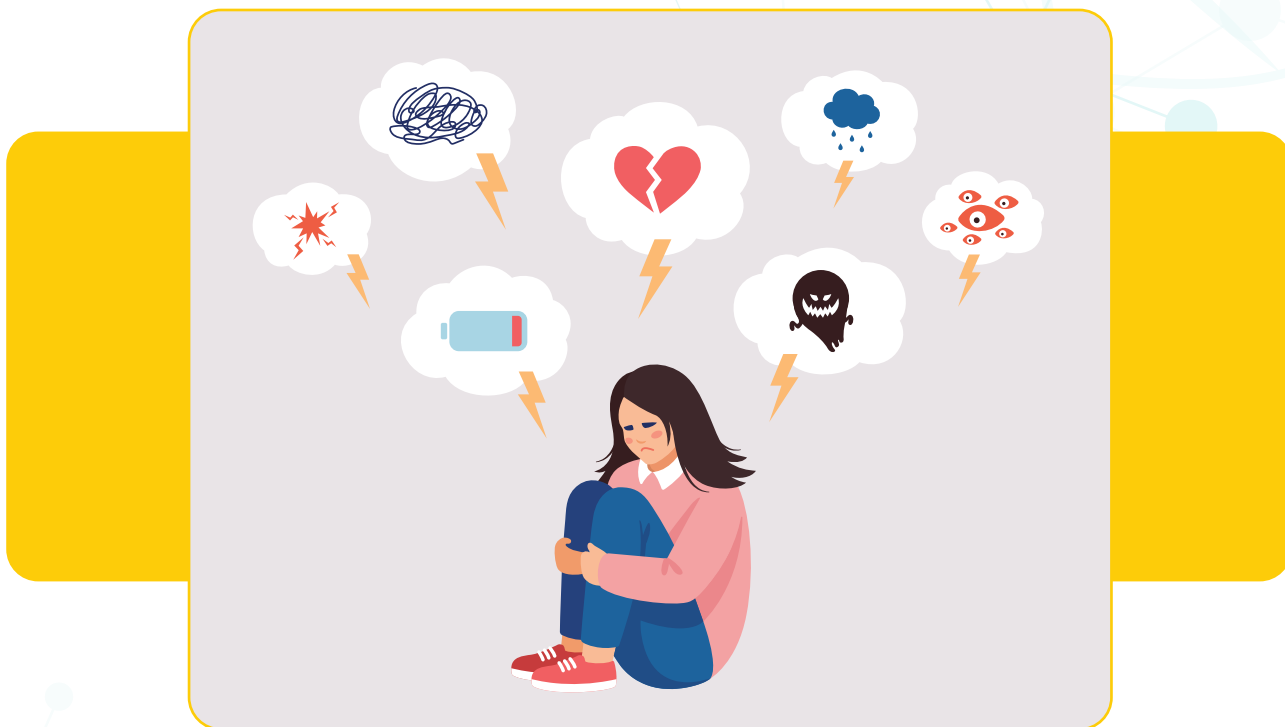
A farmacologia do TBI parece estar baseada na monoterapia do lítio como opção de primeira escolha no tratamento de manutenção.⁸ No entanto, é importante atentar para os níveis séricos recomendados, de 0,4-0,8 mmol/L para pacientes com idades entre 60 e 79 anos e de 0,4-0,7 mmol/L para pacientes com mais de 80 anos, portanto o tratamento do TBI pode requerer redução da dose.¹ Certamente outros

fármacos podem ser utilizados no tratamento farmacológico do TBI, ainda que as evidências específicas para essa população permaneçam limitadas. No entanto, alguns fármacos com eficácia comprovada em adultos jovens também serão eficazes no TBI.⁹ A consideração sobre a saúde física e o funcionamento cognitivo, assim como as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas induzidas pela idade, é o fator-chave na prescrição racional de medicamentos para TBI.¹⁰

Por fim, o TBI se manifesta como um subgrupo complexo de TB, uma vez que está associado a mais comorbidades cognitivas e somáticas, impactando o funcionamento psicossocial e resultando em morte prematura. Apesar de as diretrizes serem limitadas para o manejo específico do TBI, o tratamento de pacientes com TBI deve considerar essas comorbidades, especialmente na prescrição de psicofármacos, visando melhorar o funcionamento psicossocial e a qualidade de vida.¹

Referências

1. A. Dols, M. Sajatovic, What is really different about older age bipolar disorder?, *Eur Neuropsychopharmacol* 82 (2024) 3-5.
2. M. Sajatovic, A. Dols, S. Rej, O.P. Almeida, A.J.M. Beunders, H.P. Blumberg, F.B.S. Briggs, B.P. Forester, R.E. Patrick, O.V. Forlenza, A. Gildengers, E. Jimenez, E. Vieta, B. Mulsant, S. Schouws, N. Paans, S. Strejilevich, A. Sutherland, S. Tsai, B. Wilson, L.T. Eyler, Bipolar symptoms, somatic burden, and functioning in older-age bipolar disorder: Analyses from the Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database project, *Bipolar Disord* 24(2) (2022) 195-206.
3. M. Sajatovic, S.A. Strejilevich, A.G. Gildengers, A. Dols, R.K. Al Jurdi, B.P. Forester, L.V. Kessing, J. Beyer, F. Manes, S. Rej, A.R. Rosa, S.N. Schouws, S.Y. Tsai, R.C. Young, K.I. Shulman, A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force, *Bipolar Disord* 17(7) (2015) 689-704.
4. A.J.M. Beunders, M. Orhan, A. Dols, Older age bipolar disorder, *Curr Opin Psychiatry* 36(5) (2023) 397-404.
5. O.P. Almeida, A. Dols, M.A.J.T. Blanken, S. Rej, H.P. Blumberg, L. Villa, B.P. Forester, O.V. Forlenza, A. Gildengers, E. Vieta, E. Jimenez, B. Mulsant, S. Schouws, S. Tsai, N.C.M. Korten, A. Sutherland, F.B.S. Briggs, L. Flicker, L.T. Eyler, M. Sajatovic, Physical Health Burden Among Older Men and Women With Bipolar Disorder: Results From the Gage-Bd Collaboration, *Am J Geriatr Psychiatry* 30(6) (2022) 727-32.
6. L. Montejo, C. Torrent, E. Jiménez, A. Martínez-Arán, H.P. Blumberg, K.E. Burdick, P. Chen, A. Dols, L.T. Eyler, B.P. Forester, J.R. Gatchel, A. Gildengers, L.V. Kessing, K.W. Miskowiak, A.T. Olagunju, R.E. Patrick, S. Schouws, J. Radua, C.D.M. Bonnín, E. Vieta, I.S.f.B.D.I.O.A.w.B.D.O.T. Force, Cognition in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force systematic review and meta-analysis based on a comprehensive neuropsychological assessment, *Bipolar Disord* 24(2) (2022) 115-36.
7. M. Orhan, S. Schouws, P. van Oppen, M. Stek, P. Naarding, D. Rhebergen, A. Dols, N. Korten, Cognitive functioning in late life affective disorders: Comparing older adults with bipolar disorder, late life depression and healthy controls, *J Affect Disord* 320 (2023) 468-73.
8. K.I. Shulman, O.P. Almeida, N. Herrmann, A. Schaffer, S.A. Strejilevich, C. Paternoster, S. Amodeo, A. Dols, M. Sajatovic, Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report, *Bipolar Disord* 21(2) (2019) 117-23.
9. L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh, A. Schaffer, D.J. Bond, B.N. Frey, V. Sharma, B.I. Goldstein, S. Rej, S. Beaulieu, M. Alda, G. MacQueen, R.V. Milev, A. Ravindran, C. O'Donovan, D. McIntosh, R.W. Lam, G. Vazquez, F. Kapczinski, R.S. McIntyre, J. Kozicky, S. Kanba, B. Lafer, T. Suppes, J.R. Calabrese, E. Vieta, G. Malhi, R.M. Post, M. Berk, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disord* 20(2) (2018) 97-170.
10. N. Vidal, E. Brunet-Gouet, S. Frileux, B. Aouizerate, V. Aubin, R. Belzeaux, P. Courtet, T. D'Amato, C. Dubertret, B. Etain, E. Haffen, D. Januel, M. Leboyer, A. Lefrere, P.M. Llorca, E. Marlinge, E. Olié, M. Polosan, R. Schwan, M. Walter, C. Passerieux, P. Roux, F.-B.F.A.C.o.E.f.B.D. group, Comparative analysis of anticholinergic burden scales to explain iatrogenic cognitive impairment and self-reported side effects in the euthymic phase of bipolar disorders: Results from the FACE-BD cohort, *Eur Neuropsychopharmacol* 77 (2023) 67-79.



Tratamento farmacológico anti-inflamatório em crianças e adolescentes com **sintomas depressivos**

Vöckel J, Markser A, Wege L, Wunram HL, Sigrist C, Koenig J.

Pharmacological anti-inflammatory treatment in children and adolescents with depressive symptoms: A systematic-review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024 Jan;78:16-29.

Transtornos depressivos (TDs) durante a adolescência, com prevalência anual de 4% a 5%, estão relacionados a vários riscos, incluindo queda no desempenho acadêmico, abstinência e evasão escolar, abuso de substâncias e aumento do risco de suicídio.¹⁻⁴ O tratamento desses transtornos envolve o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) majoritariamente, com eficácia comprovada para a população de adolescentes, no entanto 60% dos pacientes adolescentes não respondem a esses tratamentos de primeira e segunda linha.⁵ A razão para o alto índice de falha terapêutica nessa população ainda é objeto de estudo de diversos pesquisadores, no entanto é possível suspeitar que as opções de tratamento disponíveis não abordam totalmente os mecanismos biológicos específicos do adolescente.⁶

Algumas evidências científicas indicam que processos inflamatórios podem estar diretamente relacionados ao desenvolvimento de TD em adolescentes.^{7,8} Em condições autoimunes, a utilização de agentes pró-inflamatórios e a presença de marcadores inflamatórios elevados foram associadas ao aumento do risco de TD.⁹ A administração da vacina contra influenza em crianças em idade escolar, que induz um leve estímulo inflamatório, aumentando os níveis do marcador inflamatório interleucina 6 (IL-6), foi associada longitudinalmente ao desenvolvimento de humor depressivo e sintomas cognitivos.⁷ Dessa forma, embora a relação causal e a dinâmica temporal entre TD na infância e adolescência e inflamação permaneçam a serem esclarecidas, as evidências indicam uma associação geral no início do curso da doença.¹⁰

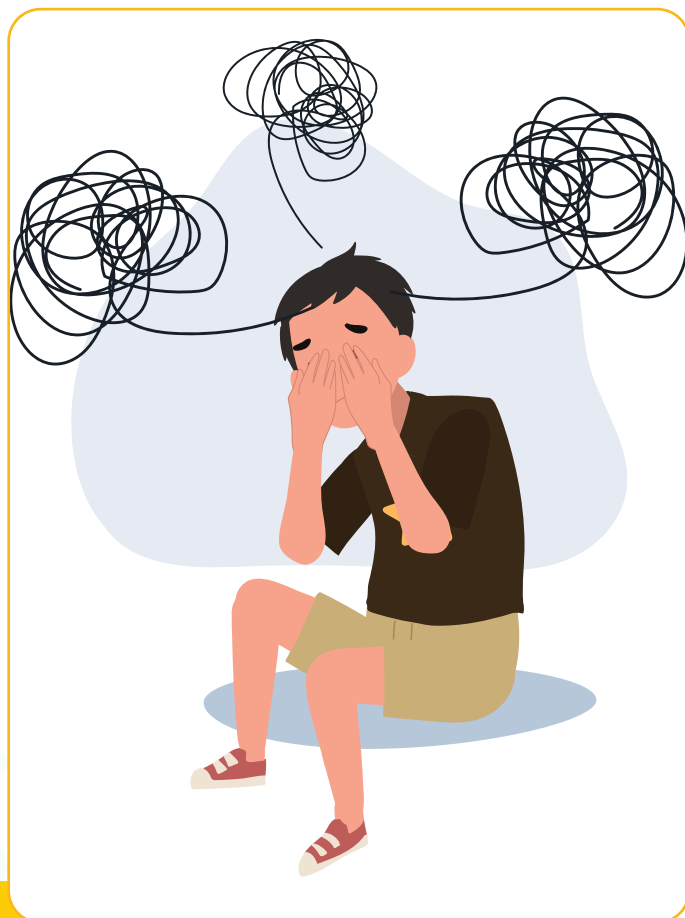
Diversos agentes com propriedades anti-inflamatórias têm sido estudados no TD em adultos, indicando uma possibilidade terapêutica no tratamento desses transtornos.^{11,12} Em crianças e adolescentes, a indicação do uso de anti-inflamatórios como estratégia de prevenção ou tratamento ainda não está bem compreendida, dessa forma, uma revisão sistemática com metanálise recente se propôs a investigar o possível efeito dos agentes anti-inflamatórios na redução da gravidade dos sintomas depressivos em crianças e adolescentes.¹⁰

A revisão supracitada selecionou artigos que compreendiam um total de 1.366 indivíduos com idade média de 14,1 anos.¹⁰ Como resultado, os pesquisadores demonstraram que, em uma análise conjunta, agentes com propriedades anti-inflamatórias reduziram significativamente a gravidade dos sintomas de depressão, ainda que o tamanho de efeito tenha sido pequeno.¹⁰ Uma subanálise foi realizada especificamente com o tratamento com ácidos graxos ômega-3, em que foi possível observar efeito positivo significativo associado ao tratamento com essas substâncias na redução da gravidade dos sintomas depressivos em crianças e adolescentes.¹⁰ Ainda que essa evidência possa ser interessante para a prática clínica, é importante notar que replicações em maior escala são necessárias para direcionar uma conduta segura.¹⁰

Ao se levarem em conta condutas clínicas, é essencial considerar a tolerabilidade dessas substâncias, principalmente na população de crianças e adolescentes. Na revisão de Vöckel e colaboradores, não foram identificados efeitos colaterais que ocorrem com maior frequência, em comparação ao placebo.¹⁰

No entanto, é possível destacar quatro casos graves de eventos adversos em crianças relatados nos estudos incluídos. Em todos os casos destacados, os efeitos foram relacionados a explosões emocionais ou a aumento da impulsividade com o uso de ácidos graxos ômega-3, mas a relação direta desse efeito com a substância administrada foi questionada pelos autores.¹⁰

Os mecanismos biológicos dos efeitos do tratamento anti-inflamatório em sintomas depressivos em crianças e adolescentes também se apresentam com evidências limitadas. O tratamento eficaz com ácidos graxos ômega-3 parece induzir uma redução significativa dos níveis de tromboxano B no plasma, um marcador de ativação plaquetária pró-inflamatória, indicando, possivelmente, uma atividade reduzida nas vias pró-inflamatórias.¹³ De forma semelhante, o uso de glicocorticoides reduziu significativamente os níveis de proteína C reativa (PCR) e interleucina 8 (IL-8), em comparação com os controles, estando também associado à diminuição dos sintomas depressivos em crianças e jovens.¹⁴ Por outro lado, após suplementação com ácidos graxos ômega-3, houve diminuição nas concentrações de acetilcolina no córtex cingulado anterior e aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), o que poderia estar associado a um suposto efeito neuroprotetor dessas substâncias.^{13,15}



Alguns dos resultados observados com o tratamento com substâncias anti-inflamatórias podem ser mediados ou moderados por uma doença somática ou psiquiátrica subjacente, principalmente direcionada.¹⁰ Por exemplo, crianças pequenas que foram tratadas para a infecção por *Mycoplasma pneumoniae* apresentam comportamentos compartilhados com o TD, como anedonia.¹⁴ Por apresentar características comportamentais e afetivas que se sobrepõem, essa infecção já foi proposta como modelo para avaliar o efeito de agentes antidepressivos na depressão associada à inflamação.¹⁶ Apesar de o envolvimento de infecções e do sistema imunológico estar associado a uma ampla gama de transtornos psiquiátricos, ainda não foi descrita nenhuma associação específica com TD em crianças e adolescentes.¹⁷ No entanto, não se pode descartar a possibilidade de que o efeito antidepressivo dos agentes anti-inflamatórios seja secundário ou em resposta à diminuição, por exemplo, dos sintomas de uma doença primária. De maneira integrada, é possível supor que seja mais provável um efeito sinérgico com uma redução específica dos sintomas depressivos por meio direto nas vias inflamatórias associado a uma melhoria da saúde geral.¹⁰

O efeito pequeno encontrado pela metanálise dos agentes anti-inflamatórios na redução da gravidade dos sintomas depressivos poderia ser explicado pelo fato de alguns resultados estarem mascarados devido à falta de uma análise específica de sintomas depressivos com uma diferenciação de subgrupos.¹⁰ Em pacientes adultos, a prevalência de inflamação de baixo grau foi relatada como sendo de 27%.¹⁸ Apesar de não existirem dados exatos na população de crianças e adolescentes com TD, acredita-se que os níveis de inflamação podem ser especialmente associados a indivíduos com alterações metabólicas (por exemplo, obesidade), distúrbios do sono ou tabagismo.¹⁹ Portanto, uma diferenciação de subgrupo (ou seja, um biótipo inflamatório da depressão na juventude) poderia, hipoteticamente, estar associada a melhores tamanhos de efeito do tratamento.¹⁰

As opções de tratamento existentes para a depressão juvenil parecem modular determinadas vias inflamatórias, por exemplo, o tratamento com fluoxetina, que é comprovadamente eficaz no TD em jovens, demonstrou reduzir os níveis de citocinas pró-inflamatórias em adolescentes com depressão.²⁰⁻²² Ainda assim, sua relação anti-inflamatória permanece controversa ou pode não se estender a todos os indivíduos tratados, uma vez que marcadores inflamatórios elevados foram associados a aumento na taxa de não resposta ao tratamento com ISRSs.²⁰ Ainda, mesmo com o tratamento com ISRSs, crianças que apresentaram tentativa de suicídio pré-tratamento mantiveram níveis elevados de IL-6 e IL-1 β ao longo de seis meses, e isso está fortemente associado ao risco de suicídio induzido por ISRSs.²³ Em síntese, os resultados complexos indicam que marcadores inflamatórios elevados, indicativos de ativação do sistema imunológico, podem influenciar a eficácia dos antidepressivos, enquanto os próprios antidepressivos podem ter efeitos pró ou anti-inflamatórios, dependendo dos níveis iniciais de inflamação.²⁴

Por fim, substâncias com propriedades anti-inflamatórias parecem reduzir significativamente a gravidade dos sintomas depressivos em jovens.¹⁰ Essas evidências preliminares, mas promissoras, implicam a necessidade de mais pesquisa, a fim de obter uma melhor compreensão da realidade de mecanismos biológicos, agentes eficazes ou dosagem desses agentes. Também se fazem necessárias evidências sobre o efeito dos agentes anti-inflamatórios em determinadas subpopulações de jovens (por exemplo, um biótipo inflamatório ou depressão na juventude) e/ou domínios de sintomas específicos (por exemplo, sintomas cognitivos).¹⁰ No futuro, a investigação de abordagens de tratamento multimodais para reduzir a depressão associada à inflamação, incluindo tratamento farmacológico anti-inflamatório, psicoterapia, exercícios e dieta, bem como neuromodulação, pode representar um refinamento no tratamento com consequente melhora na qualidade de vida de crianças e adolescentes com TD.

Referências

1. A. Thapar, S. Collishaw, D.S. Pine, A.K. Thapar, Depression in adolescence, *Lancet* 379(9820) (2012) 1056-67.
2. G.S. Malhi, J.J. Mann, Depression, *Lancet* 392(10161) (2018) 2299-2312.
3. V. Oliva, G. Fanelli, S. Kasper, J. Zohar, D. Souery, S. Montgomery, D. Albani, G. Forloni, P. Ferentinos, D. Rujescu, J. Mendlewicz, M.J. Kas, D. De Ronchi, C. Fabbri, A. Serretti, Social withdrawal as a trans-diagnostic predictor of short-term remission: a meta-analysis of five clinical cohorts, *Int Clin Psychopharmacol* 37(2) (2022) 38-45.
4. G. Zalsman, Y. Levy, E. Sommerfeld, A. Segal, D. Assa, L. Ben-Dayana, A. Valevski, J.J. Mann, Suicide-related calls to a national crisis chat hotline service during the COVID-19 pandemic and lockdown, *J Psychiatr Res* 139 (2021) 193-196.
5. P. Cuijpers, E. Karyotaki, M. Ciharova, C. Miguel, H. Noma, Y. Stikkelbroek, J.R. Weisz, T.A. Furukawa, The effects of psychological treatments of depression in children and adolescents on response, reliable change, and deterioration: a systematic review and meta-analysis, *Eur Child Adolesc Psychiatry* 32(1) (2023) 177-192.
6. L. Tanana, C. Harrison, P.S. Nishtala, T.F. Chen, Rates of psychotropic medicine prescribing in paediatric populations in Australian general practice from 2000-2016, *Eur Neuropsychopharmacol* 65 (2022) 68-78.
7. K.R. Kuhlman, T.F. Robles, L.N. Dooley, C.C. Boyle, M.D. Haydon, J.E. Bower, Within-subject associations between inflammation and features of depression: Using the flu vaccine as a mild inflammatory stimulus, *Brain Behav Immun* 69 (2018) 540-547.
8. W.E. Copeland, L. Shanahan, C. Worthman, A. Angold, E.J. Costello, Cumulative depression episodes predict later C-reactive protein levels: a prospective analysis, *Biol Psychiatry* 71(1) (2012) 15-21.
9. K.K. Hood, J.M. Lawrence, A. Anderson, R. Bell, D. Dabelea, S. Daniels, B. Rodriguez, L.M. Dolan, S.f.D.i.Y.S. Group, Metabolic and inflammatory links to depression in youth with diabetes, *Diabetes Care* 35(12) (2012) 2443-6.
10. J. Vöckel, A. Markser, L. Wege, H.L. Wunram, C. Sigrist, J. Koenig, Pharmacological anti-inflammatory treatment in children and adolescents with depressive symptoms: A systematic-review and meta-analysis, *Eur Neuropsychopharmacol* 78 (2024) 16-29.
11. O. Kohler, J. Krogh, O. Mors, M.E. Benros, Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment, *Curr Neuropsychopharmacol* 14(7) (2016) 732-42.
12. M.S. Simon, G. Arteaga-Henríquez, A. Fouad Algendy, T. Siepmann, B.M.W. Illigens, Anti-Inflammatory Treatment Efficacy in Major Depressive Disorder: A Systematic Review of Meta-Analyses, *Neuropsychiatr Dis Treat* 19 (2023) 1-25.
13. Z. Paduchová, B. Katrenčíková, M. Vaváková, L. Laubertová, Z. Nagyová, I. Garaiova, Z. Ďuračková, J. Trebatická, The Effect of Omega-3 Fatty Acids on Thromboxane, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Homocysteine, and Vitamin D in Depressive Children and Adolescents: Randomized Controlled Trial, *Nutrients* 13(4) (2021).
14. Y. Cao, B. Dong, X. Wang, C. Wang, Efficacy of Azithromycin plus Glucocorticoid Adjuvant Therapy on Serum Inflammatory Factor Levels and Incidence of Adverse Reactions in Children with Mycoplasma Pneumonia, *Evid Based Complement Alternat Med* 2022 (2022) 1207512.
15. R.K. McNamara, J.R. Strawn, M.J. Tallman, J.A. Welge, L.R. Patino, T.J. Blom, M.P. DelBello, Effects of Fish Oil Monotherapy on Depression and Prefrontal Neurochemistry in Adolescents at High Risk for Bipolar I Disorder: A 12-Week Placebo-Controlled Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Trial, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 30(5) (2020) 293-305.
16. J. Lasselin, M. Lekander, S. Benson, M. Schedlowski, H. Engler, Sick for science: experimental endotoxemia as a translational tool to develop and test new therapies for inflammation-associated depression, *Mol Psychiatry* 26(8) (2021) 3672-3683.
17. O. Köhler-Forsberg, L. Petersen, C. Gasse, P.B. Mortensen, S. Dalsgaard, R.H. Yolken, O. Mors, M.E. Benros, A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents, *JAMA Psychiatry* 76(3) (2019) 271-279.
18. E.F. Osimo, L.J. Baxter, G. Lewis, P.B. Jones, G.M. Khandaker, Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels, *Psychol Med* 49(12) (2019) 1958-1970.
19. Y.J. Toenders, L. Laskaris, C.G. Davey, M. Berk, Y. Milaneschi, F. Lamers, B.W.J.H. Penninx, L. Schmaal, Inflammation and depression in young people: a systematic review and proposed inflammatory pathways, *Mol Psychiatry* 27(1) (2022) 315-327.
20. M. Amitai, M. Taler, M. Carmel, E. Michaelovsky, T. Eilat, M. Yablonski, N. Orpaz, A. Chen, A. Apter, A. Weizman, S. Fennig, The Relationship Between Plasma Cytokine Levels and Response to Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment in Children and Adolescents with Depression and/or Anxiety Disorders, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 26(8) (2016) 727-732.
21. A. Cipriani, X. Zhou, C. Del Giovane, S.E. Hetrick, B. Qin, C. Whittington, D. Coghill, Y. Zhang, P. Hazell, S. Leucht, P. Cuijpers, J. Pu, D. Cohen, A.V. Ravindran, Y. Liu, K.D. Michael, L. Yang, L. Liu, P. Xie, Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis, *Lancet* 388(10047) (2016) 881-90.
22. G. Pérez-Sánchez, E. Becerril-Villanueva, R. Arreola, G. Martínez-Levy, M.E. Hernández-Gutiérrez, M.A. Velasco-Velásquez, S. Alvarez-Herrera, C. Cruz-Fuentes, L. Palacios, F. de la Peña, L. Pavón, Inflammatory Profiles in Depressed Adolescents Treated with Fluoxetine: An 8-Week Follow-up Open Study, *Mediators Inflamm* 2018 (2018) 4074051.
23. M. Amitai, M. Taler, M. Lebow, R. Ben-Baruch, A. Apter, S. Fennig, A. Weizman, A. Chen, An increase in IL-6 levels at 6-month follow-up visit is associated with SSRI-emergent suicidality in high-risk children and adolescents treated with fluoxetine, *Eur Neuropsychopharmacol* 40 (2020) 61-69.
24. I. Branchi, S. Poggini, L. Capuron, F. Benedetti, S. Poletti, R. Tamouza, H.A. Drexhage, B.W.J.H. Penninx, C.M. Pariante, E.C.o.N.E.I.T.W.G.a.M. Leboyer, Brain-immune cross-talk in the treatment of major depressive disorder, *Eur Neuropsychopharmacol* 45 (2021) 89-107.

— Artigos — satélites





Uso da atomoxetina em transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e suas comorbidades

Dr. Daniel Segenreich

CRM-RJ 52-711020, RQE 11.183 (Psiquiatria)

Professor da Faculdade de Medicina de Petrópolis – UNIFASE. Mestre e Doutor em Psiquiatria pelo Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB-UFRJ). Vice-presidente da Associação Brasileira do Déficit de Atenção (ABDA).

Introdução

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais estudados, sendo o mais bem reconhecido entre especialistas da área. O TDAH possui prevalência mundial de 3,4% entre crianças e adolescentes.¹ Entre adultos, é estimada uma prevalência de 2,58% para TDAH na forma persistente do adulto e de 6,76% para TDAH sintomático no adulto.² Em recente metarrevisão, os resultados foram de 7,2% entre crianças e adolescentes e de 2,5% entre adultos.³

A prevalência de comorbidades psiquiátricas em pacientes com TDAH é bastante significativa, e seu reconhecimento é fundamental para estabelecer o melhor tratamento para cada paciente. Em um estudo realizado em 2017 exclusivamente com crianças e adolescentes, apenas 34% dos participantes apresentavam diagnóstico de TDAH sem comorbidades.⁴ Ou seja, um total de 66% de crianças e adolescentes nesse estudo apresentava pelo menos uma comorbidade.⁴ Entre as comorbidades mais prevalentes, estavam os transtornos do aprendizado, transtornos do sono, transtorno de oposição e desafio (TOD) e os transtornos de ansiedade.⁴

A frequência de comorbidades entre adultos também é bastante alta. Estudo de revisão sobre o assunto mostrou aumento de prevalência para transtornos de humor, transtornos de ansiedade, transtornos de uso de substâncias (TUS) e transtornos de personalidade.⁵ Em recente metanálise sobre risco aumentado para comorbidades em pacientes adultos com TDAH, os resultados mostraram risco aumentado para transtornos de ansiedade, humor e também para TUS.⁶

O tratamento do TDAH é indicado para todo paciente pediátrico ou adulto com o diagnóstico adequadamente realizado, independentemente da presença ou não de comorbidades. Certamente pacientes com comorbidades psiquiátricas precisam de um tratamento que inclua uma abordagem correta para o acompanhamento de mais de uma morbidade psiquiátrica. O tratamento do TDAH é multiprofissional e envolve tanto o acompanhamento médico (e o uso de fármacos) quanto o acompanhamento psicoterápico. Em muitos casos também pode ser necessário o acompanhamento fonoaudiológico e pedagógico, entre outras especialidades.⁷

O tratamento medicamentoso do TDAH é bastante reconhecido em sua alta eficácia para o tratamento dos sintomas cardinais do TDAH. Em crianças e adolescentes, resultados positivos, superiores aos do placebo, foram obtidos com metilfenidato, derivados anfetamínicos, atomoxetina, guanfacina e clonidina. As medicações estimulantes mostraram efeito mais rápido e, em muitos casos, foram consideradas mais eficazes.⁸ Entre a população de adultos, os medicamentos para TDAH também mostraram eficácia. Os estimulantes (e mais especificamente os derivados anfetamínicos) foram reportados como tendo maior tamanho de efeito.⁹

Tratamento do TDAH e comorbidades psiquiátricas – Uso de atomoxetina

O tratamento dos sintomas cardinais do TDAH com atomoxetina se mostrou eficaz, em comparação com placebo, para o tratamento de crianças e adolescentes.¹⁰ Os resultados, entretanto, serão mais bem apreciados após pelo menos seis semanas de uso de atomoxetina, segundo um estudo que evidenciou eficácia semelhante entre atomoxetina e metilfenidato em crianças e adolescentes.¹¹

Para o tratamento de TDAH com comorbidades ser um sucesso, é necessário observar se, além de eficaz, o tratamento é seguro; nesse caso, se o tratamento não piora sintomas associados à comorbidade. Em alguns casos, o uso de estimulante para o tratamento de TDAH se associa ao agravamento de sintomas da comorbidade e precisa ser interrompido. Dessa forma, discutiremos em seguida o uso de atomoxetina em alguns pacientes com comorbidades específicas, em que o uso de atomoxetina para o tratamento do TDAH pode ser a primeira opção.

TDAH e TOD em crianças e adolescentes

Estudos sobre o tratamento da comorbidade TDAH e TOD com atomoxetina mostraram resultados positivos tanto para o tratamento dos sintomas de TDAH quanto para a redução de sintomas de TOD nesses pacientes.^{12,13} Em um estudo em particular, os resultados mostraram que a atomoxetina foi mais eficaz para o tratamento de sintomas de hiperatividade quando o paciente apresentava a comorbidade TDAH e TOD.¹⁴

TDAH e transtornos de ansiedade em crianças, adolescentes e adultos

Os resultados do uso de atomoxetina para o tratamento da comorbidade TDAH e ansiedade foram muito positivos. Houve melhora tanto dos sintomas de TDAH quanto dos sintomas de ansiedade.¹⁵ Os resultados de diminuição de ansiedade se mostraram relevantes tanto em questionários aplicados quanto em observação direta dos pesquisadores.¹⁶ Dessa forma, o uso de atomoxetina pode ser uma opção inicial para jovens com a comorbidade TDAH e ansiedade.

Um estudo de adultos com TDAH e ansiedade social mostrou também resultado positivo quando se usou atomoxetina no tratamento. Houve melhora tanto dos sintomas de TDAH quanto dos sintomas de ansiedade social mensurados em questionários específicos para mensuração de sintomas de ansiedade social.¹⁷



TDAH e transtorno de tiques em crianças e adolescentes

O tratamento da comorbidade TDAH e tiques pode ser um grande desafio para o clínico. Embora a literatura seja por vezes contraditória sobre o risco de estimulantes aumentarem os tiques, muitos clínicos reportam piora de sintomas de tiques em pacientes usando estimulantes. Uma possibilidade inicial de tratamento seria a de associar um alfa-agonista ao esquema terapêutico.¹⁸ Alguns estudos, entretanto, sugerem o uso de atomoxetina em monoterapia, mostrando resultados positivos para o tratamento de sintomas de TDAH, sem piora de sintomas de tiques.¹⁹

Pacientes com TDAH e alto risco para abuso ou uso inadequado de estimulantes

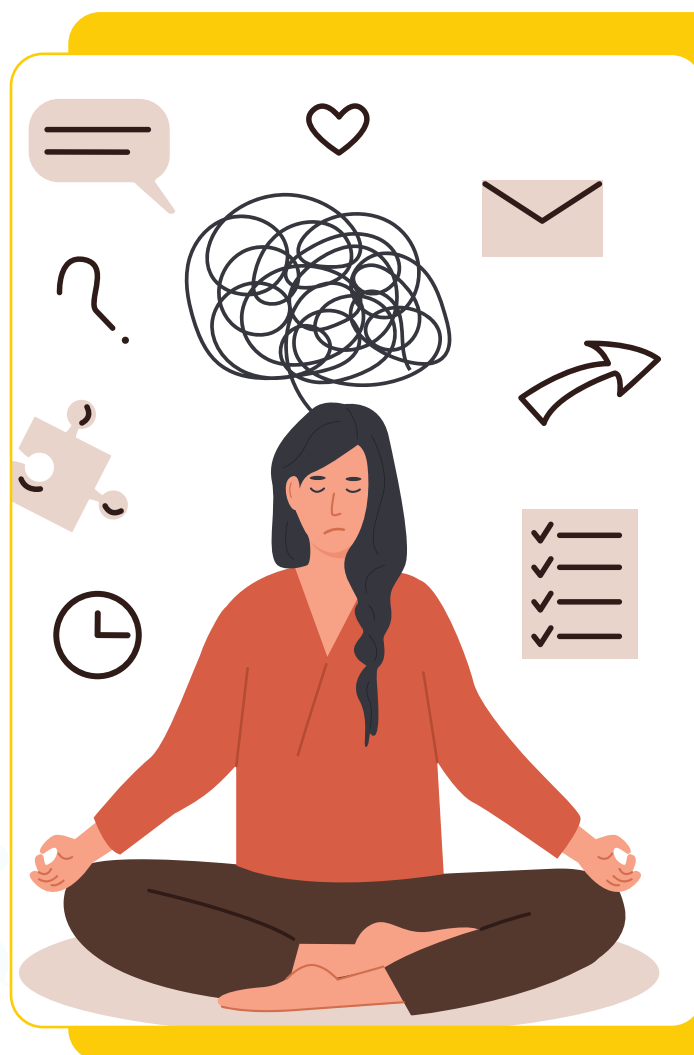
É imprescindível que o tratamento de TDAH seja iniciado tão logo seu diagnóstico seja feito. Infelizmente, muitas crianças com TDAH atingirão o final da adolescência e a vida adulta sem o diagnóstico de TDAH corretamente feito e sem tratamento. Nesses casos surge a preocupação do médico quanto a um grupo de pacientes com alto risco para abuso de medicações para TDAH. Estudos já mostraram que é mais frequente o uso inadequado de estimulantes do que de medicações não estimulantes como a atomoxetina por esse grupo de pacientes.²⁰ Uma pesquisa publicada em 2013 aponta para um menor risco de abuso de atomoxetina e também uma menor frequência de sintomas de retirada de medicação, quando comparada com medicações estimulantes,²¹ o que pode ser um diferencial para o tratamento desse grupo específico de pacientes.

Conclusões

O tratamento do TDAH tanto em crianças e adolescentes quanto em adultos é tão desafiador quanto necessário. O TDAH tem início na infância e traz significativo prejuízo funcional e social, bem como importante aumento de risco para comorbidades. O tratamento deve ser iniciado o mais breve possível por equipe multiprofissional de especialistas. O desafio do médico, entre outros, é o de encontrar o melhor tratamento medicamentoso para o seu paciente. Ele deve levar em consideração comorbidades e riscos para sua melhor decisão.

Além do tratamento com estimulantes já bem estabelecidos, a possibilidade de utilização da atomoxetina agora no Brasil é uma ótima notícia para profissionais, pacientes com TDAH e seus familiares. A comercialização da atomoxetina no país vem preencher uma lacuna no tratamento do TDAH no Brasil. Lacuna essa marcada por pacientes que não respondem ao uso do estimulante e possuem contraindicações ou comorbidades que dificultam ou impedem o tratamento com estimulantes.

Neste artigo abordei brevemente alguns exemplos de pacientes com TDAH e comorbidades e como o uso da atomoxetina pode ser benéfico. Os exemplos discutidos não representam todas as indicações nem possibilidades de tratamento que temos com a atomoxetina, mas contribuem para nossas discussões clínicas diárias e também estimulam novas indagações neste rico campo de pesquisas.



Referências

1. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015 Mar;56(3):345-65.
2. Song P, Zha M, Yang Q, Zhang Y, Li X, Rudan I. The prevalence of adult attention-deficit hyperactivity disorder: A global systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2021 Feb 11;11:04009.
3. Chaulagain A, Lyhmann I, Halmøy A, Widding-Havneraas T, Nytingnes O, Bjelland I, et al. A systematic meta-review of systematic reviews on attention deficit hyperactivity disorder. *Eur Psychiatry*. 2023 Nov 17;66(1):e90.
4. Reale L, Bartoli B, Cartabia M, Zanetti M, Costantino MA, Canevini MP, et al.; Lombardy ADHD Group. Comorbidity prevalence and treatment outcome in children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Dec;26(12):1443-57.
5. Katzman MA, Bilkey TS, Chokka PR, Fallu A, Klassen LJ. Adult ADHD and comorbid disorders: clinical implications of a dimensional approach. *BMC Psychiatry*. 2017 Aug 22;17(1):302.
6. Hartman CA, Larsson H, Vos M, Bellato A, Libutski B, Solberg BS, et al. Anxiety, mood, and substance use disorders in adult men and women with and without attention-deficit/hyperactivity disorder: A substantive and methodological overview. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 Aug;151:105209.
7. Lambez B, Harwood-Gross A, Golumbic EZ, Rassovsky Y. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2020 Jan;120:40-55.
8. Catalá-López F, Hutton B, Núñez-Beltrán A, Page MJ, Ridao M, Macías Saint-Gerons D, et al. The pharmacological and non-pharmacological treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: A systematic review with network meta-analyses of randomised trials. *PLoS One*. 2017 Jul 12;12(7):e0180355.
9. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C, Mohr-Jensen C, Hayes AJ, Carucci S, et al. Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2018 Sep;5(9):727-38.
10. Gayleard JL, Mychailyszyn MP. Atomoxetine treatment for children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a comprehensive meta-analysis of outcomes on parent-rated core symptomatology. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2017 Sep;9(3):149-60.
11. Hazell PL, Kohn MR, Dickson R, Walton RJ, Granger RE, Wyk GW. Core ADHD symptom improvement with atomoxetine versus methylphenidate: a direct comparison meta-analysis. *J Atten Disord*. 2011 Nov;15(8):674-83.
12. Dittmann RW, Schacht A, Helsberg K, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, Lehmkuhl G, et al. Atomoxetine versus placebo in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: a double-blind, randomized, multicenter trial in Germany. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011 Apr;21(2):97-110.
13. Dell'Agnello G, Maschietto D, Bravaccio C, Calamoneri F, Masi G, Curatolo P, et al.; LYCY Study Group. Atomoxetine hydrochloride in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: A placebo-controlled Italian study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2009 Nov;19(11):822-34.
14. Wehmeier PM, Kipp L, Banaschewski T, Dittmann RW, Schacht A. Does Comorbid Disruptive Behavior Modify the Effects of Atomoxetine on ADHD Symptoms as Measured by a Continuous Performance Test and a Motion Tracking Device? *J Atten Disord*. 2015 Jul;19(7):591-602.
15. Khodoruth MAS, Ouane S, Khan YS. A systematic review of the use of atomoxetine for management of comorbid anxiety disorders in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Res Dev Disabil*. 2022 Sep;128:104275.
16. Geller D, Donnelly C, Lopez F, Rubin R, Newcorn J, Sutton V, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Sep;46(9):1119-27.
17. Adler LA, Liebowitz M, Kronenberger W, Qiao M, Rubin R, Hollandbeck M, et al. Atomoxetine treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):212-21.
18. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Sep;48(9):884-93.
19. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1941-9.
20. Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: a review. *Postgrad Med*. 2014 Sep;126(5):64-81.
21. Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, Bymaster FP, Kallman MJ, Clarke DO, et al. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 Mar;226(2):189-200.



Atentah
atomoxetina



O 1º medicamento*
não estimulante
para o **tratamento**
do **TDAH** no Brasil.¹⁻³



ATENTAH (cloridrato de atomoxetina). **APRESENTAÇÕES:** Cápsulas de 10 mg, 18 mg, 25 mg, 40 mg, 60 mg e, 80 mg. Caixa com 10 e 30 cápsulas. **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS. USO ORAL. INDICAÇÕES:** indicado para o tratamento do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH) em pacientes adultos, adolescentes ou pediátricos com idade superior a 6 anos. **CONTRAINDICAÇÕES:** ATENTAH é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à atomoxetina ou outros constituintes do produto. ATENTAH não deve ser tomado com um IMAO ou dentro de 2 semanas após a interrupção de uso de um IMAO. O tratamento com um IMAO não deve ser iniciado dentro de 2 semanas após a interrupção do uso de ATENTAH. Com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais (incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema que progride para delírio e coma). ATENTAH não deve ser usado em pacientes com doenças cardíacas ou vasculares graves. Indivíduos com hipertireoidismo apresentam sintomas como hiperatividade, irritabilidade, alterações de humor, insônia, ansiedade etc. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Gravidez (Categoria C): Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Pensamento Suicida: Atomoxetina aumentou o risco de pensamento suicida em estudos de curto prazo em crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH). Todos os pacientes em tratamento com atomoxetina devem ser monitorados adequadamente e observados atentamente quanto a agravamento clínico, tendências suicidas e alterações incomuns no comportamento, especialmente durante os primeiros meses da terapia medicamentosa ou em períodos de mudanças de dose, tanto aumento quanto diminuição. Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** Inibidores da Monoamina Oxidase Com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais (incluindo hipertermia, rigidez, mioclonia, instabilidade autonômica com possíveis flutuações rápidas dos sinais vitais e alterações do estado mental que incluem agitação extrema que progride para delírio e coma) quando tomado em combinação com um IMAO. Alguns casos apresentaram características semelhantes à síndrome neuroléptica maligna. Essas reações podem ocorrer quando estes medicamentos são administrados concomitantemente ou em horários muito próximos. Medicamentos Anti-hipertensivos e Agentes Pressores. Devido aos possíveis efeitos sobre a pressão arterial, a atomoxetina deve ser usada com cautela com medicamentos anti-hipertensivos e agentes pressores (por exemplo, dopamina, dobutamina ou outros medicamentos que aumentam a pressão arterial). **POSOLOGIA:** Dose para crianças e adolescentes com até 70 kg de peso corporal: ATENTAH deve ser iniciado com uma dose diária total de aproximadamente 0,5 mg/kg e aumentada após um mínimo de 3 dias para uma dose diária total alvo de aproximadamente 1,2 mg/kg administrado como uma dose única diária de manhã ou em doses uniformemente divididas de manhã e no final da tarde/início da noite. Nenhum benefício adicional foi demonstrado para doses superiores a 1,2 mg/kg/dia. A dose diária total em crianças e adolescentes não deve exceder 1,4 mg/kg ou 100 mg, o que for menor. Dose para crianças e adolescentes com peso corporal superior a 70 kg e adultos: ATENTAH deve ser iniciado com uma dose diária total de 40 mg e aumentada após um mínimo de 3 dias para uma dose diária total alvo de aproximadamente 80 mg administrada como uma dose diária única pela manhã ou em doses igualmente divididas pela manhã e ao final da tarde/início da noite. Após 2 a 4 semanas adicionais, a dose pode ser aumentada até um máximo de 100 mg em pacientes que não alcançaram uma resposta ótima. Não há dados que apoiem o aumento da eficácia em doses mais altas. A dose diária total máxima recomendada em crianças e adolescentes com mais de 70 kg e adultos é de 100 mg. Tratamento prolongado/Manutenção O tratamento farmacológico do TDAH pode ser necessário por longos períodos. O benefício de manter pacientes pediátricos (idades de 6 a 15 anos) que possuem TDAH com ATENTAH após atingir uma resposta em uma faixa de dose de 1,2 a 1,8 mg/kg/dia foi demonstrado em um ensaio clínico controlado. Os pacientes que utilizaram atomoxetina na fase de manutenção geralmente continuaram com a mesma dose usada para obter uma resposta na fase aberta. O médico que optar por usar ATENTAH por longos períodos deve reavaliar periodicamente a utilidade a longo prazo do medicamento para o paciente individual. Dose em Populações Específicas: Uso em pacientes com insuficiência hepática. O ajuste de dose é recomendado como segue: Para pacientes com IH moderada (Child-Pugh Classe B), as doses iniciais e alvo devem ser reduzidas para 50% da dose normal (para pacientes sem IH). Para pacientes com IH grave (Child-Pugh Classe C), a dose inicial e as doses-alvo devem ser reduzidas para 25% do normal. Uso com um inibidor forte do CYP2D6 ou em pacientes que são conhecidos como MPs do CYP2D6. Em crianças e adolescentes com até 70 kg de peso corporal administrados com inibidores fortes do CYP2D6, por exemplo, paroxetina, fluoxetina e quinidina, ou em pacientes conhecidos por serem CYP2D6 PMs, ATENTAH deve ser iniciado com 0,5 mg/kg/dia e só aumentar para a dose alvo usual de 1,2 mg/kg/dia se os sintomas não melhorarem após 4 semanas e a dose inicial for bem tolerada. Em crianças e adolescentes com peso corporal acima de 70 kg e adultos que estejam utilizando inibidores potentes do CYP2D6, ATENTAH deve ser iniciado com 40 mg/dia e apenas aumentado para a dose alvo usual de 80 mg/dia se os sintomas não melhorarem após 4 semanas e a dose inicial for bem tolerada. Uso em pacientes com insuficiência renal. Indivíduos metabolizadores extensivos (EMs) com doença renal em fase terminal apresentaram exposição sistêmica à atomoxetina mais alta que indivíduos saudáveis (aumento de cerca de 65%), mas não houve diferença quando a exposição foi corrigida para dose em mg/kg. Portanto, ATENTAH (atomoxetina) pode ser administrado em pacientes com TDAH e doença renal em fase terminal ou insuficiência renal em graus menores na posologia recomendada para pacientes com função renal normal. ATENTAH (atomoxetina) pode exacerbar a hipertensão em pacientes com doença renal em fase terminal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA. Reg. MS nº 1.011.8.0649 APSEN FARMACÊUTICA S/A ATENTAH_V02

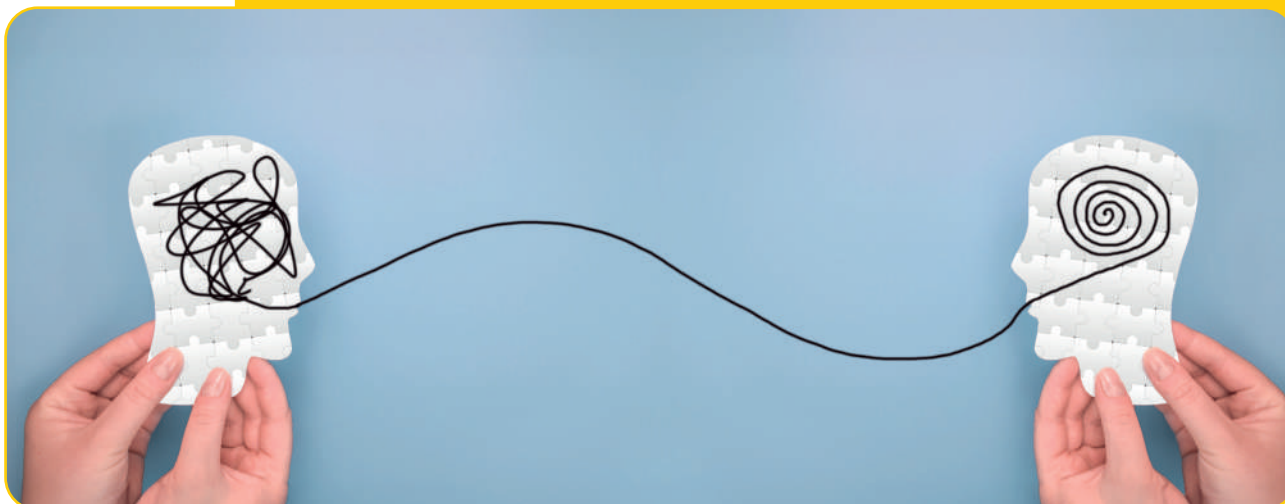
VENDA SOB PRESCRIÇÃO – COM RETENÇÃO DE RECEITA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Bula Atentah. 2. Close-Up RM, 2023. Acesso em julho de 2023. 3. Fu D, Wu DD, Guo HL, et al. The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review. Front Psychiatry. 2022; 12: 780921. * Primeiro medicamento comercializado.

**SE PERSISTIREM OS SINTOMAS,
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

Material científico destinado exclusivamente à Classe Médica.
Fevereiro/2024

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE
 **0800 0 16 5678**
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
www.apsen.com.br



L-metilfolato e vitamina B12 têm papéis promissores na prática psiquiátrica?

Dr. Luiz Dieckmann

CRM-SP 133.853, RQE 38.659 (Psiquiatria)

Médico psiquiatra. *Founder & CEO* do Instituto Brasileiro de Farmacologia Prática (BIPP). Graduação, Residência Médica e Mestrado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Membro internacional da *American Psychiatric Association* (APA), 2017. Preceptor na Residência Médica de Psiquiatria da EPM-Unifesp (2012-2015). Autor do livro "Farmacogenética em Psiquiatria – Entendendo os Princípios e Aplicabilidade Clínica". Professor convidado do *Neuroscience Education Institute* (Califórnia, USA).

A psiquiatria atravessa um momento crucial em que as abordagens farmacológicas têm apresentado melhorias limitadas no tratamento abrangente dos transtornos de saúde mental.¹ Nesse sentido, um conjunto crescente de evidências destaca o papel relevante da nutrição na prevalência e no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.^{2,3} Uma vez que os micronutrientes, como o ácido fólico, vitaminas B6, B12 e D, zinco e magnésio, desempenham papel crucial nas vias metabólicas que contribuem para o desenvolvimento e o bom funcionamento do sistema nervoso, sua deficiência pode impactar negativamente a homeostase desse sistema.³

O folato, também conhecido como folacina ou vitamina B9, atua como uma coenzima ou cossustrato nas transferências de um único carbono na síntese de ácidos nucleicos e no metabolismo de aminoácidos.⁴ Um vez convertido em tetra-hidrofolato (THF), ele sofre várias

reações de transferência e metilação cruciais para a síntese de bases nitrogenadas, bem como a maturação dos glóbulos vermelhos.⁴ Concentrações séricas de folato acima de 3 ng/mL são consideradas indicativas de níveis adequados de folato, mas essa medida pode ser influenciada pela ingestão alimentar recente. Para uma avaliação mais precisa do *status* de folato a longo prazo, concentrações nos eritrócitos acima de 140 ng/mL são consideradas ideais.^{5,6}

O ácido fólico, uma vez convertido em THF pela enzima di-hidrofolato redutase (DHFR), sofre ativação subsequente, produzindo 5,10-metilenotetra-hidrofolato (5,10-MTHF). A enzima metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), por sua vez, converte o 5,10-MTHF em 5-metiltetra-hidrofolato (5-MTHF ou L-metilfolato), o derivado ativo do folato, essencial para diversas funções no sistema nervoso central e regulado pela presença de cofatores como piridoxina (vitamina B6) e riboflavina (vitamina B2).

A vitamina B12 tem papel fundamental no ciclo do folato, uma vez que suas formas biologicamente ativas atuam como cofatores da metionina sintase, enzima que converte 5-MTHF em di-hidrofolato (DHF) via remetilação da homocisteína em metionina.

O principal derivado ativo do folato utilizado pelas células é o L-metilfolato. Por ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, ele é convertido em tetra-hidrobiopterina (BH-4), que participa ativamente das reações de síntese de monoaminas.⁷ Dessa forma, níveis inadequados de L-metilfolato podem levar a concentrações reduzidas de BH-4, impactando a síntese de neurotransmissores e possivelmente se relacionando, mesmo que parcialmente, diretamente com o início e o prognóstico da depressão, dada a importância das monoaminas na neurobiologia desse transtorno.⁸

De fato, para além da depressão, a presença de níveis reduzidos de L-metilfolato no líquido cefalorraquidiano está relacionada a diversas condições neuropsiquiátricas.⁹ Além disso, diversas evidências relacionam o possível metabolismo alterado do folato a esquizofrenia,^{10,11} transtornos depressivos maiores (incluindo depressão pós-parto e pós-menopausa),^{12,13} transtorno afetivo bipolar¹⁴ e transtorno do

espectro autista.¹⁵ Além disso, níveis reduzidos de folato podem elevar a homocisteína plasmática, possivelmente contribuindo para o comprometimento cognitivo em indivíduos com distúrbios afetivos e esquizofrenia.^{16,17}

A deficiência de folato pode ser originada por diversos motivos, como a diminuição na ingestão/absorção, perda do transporte pela barreira hematoencefálica devido à inflamação e mutações em genes relacionados ao transporte e metabolismo do folato.⁹ Os polimorfismos C677T e A1298C no genótipo codificador para a enzima MTHFR, uma das principais enzimas redutoras no metabolismo do folato, parecem reduzir sua atividade enzimática.¹⁸ Cerca de 25% da população mundial é portadora de MTHFR 677 C>T, sendo mais prevalente em hispânicos (47%), seguidos por europeus (36%), asiáticos orientais (30%), asiáticos do sul (12%) e africanos (9%).^{19,20}

Alguns dados indicaram que aproximadamente 70% dos pacientes diagnosticados com depressão exibiam uma das variantes do polimorfismo C677T.²¹ Portanto, polimorfismos MTHFR estão cada vez mais vinculados a transtornos psiquiátricos, afetando o início, os sintomas e a prevalência deles, bem como a resposta ao tratamento.²²

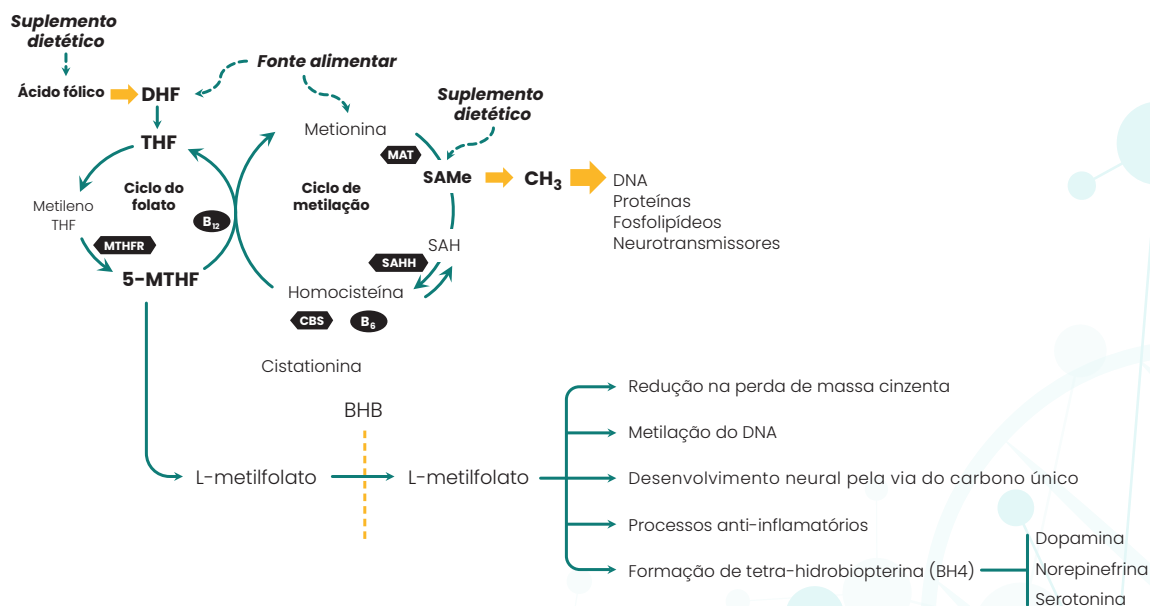


Figura 1. O L-metilfolato entra no cérebro e influencia vários processos neurais para promover a saúde e a função neurológica

5-MTHF: 5-metilfolato; BHB: barreira hematoencefálica; CBS: cistationina-β-sintetase; DHF: di-hidrofolato; DNA: ácido desoxirribonucleico; MTHFR: metilenotetra-hidrofolato redutase; THF: tetra-hidrofolato; SAH: s-adenosil homocisteína; SAME: S-adenosilmetionina; SAHH: s-adenosil homocisteína hidrolase.

Adaptada de: R. Jain, et al. CNS Spectr 25(6) (2020) 750-764.¹³

Além disso, as mutações na MTHFR podem amplificar os riscos ambientais para distúrbios psiquiátricos, especialmente a depressão, por meio da interação entre fatores genéticos e epigenéticos.²³

O sucesso terapêutico ao se utilizar L-metilfolato (2-15 mg/dia) em adolescentes resistentes a tratamentos com inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) foi demonstrado, sendo esse suplemento eficaz na melhora de sintomas de depressão, ansiedade e irritabilidade em 80% dos pacientes com mutações no gene *MTHFR*.²⁴ Mesmo sendo um estudo com poder estatístico limitado, esses resultados podem sugerir que a adição de L-metilfolato ao tratamento antidepressivo pode ser uma estratégia segura e eficaz para o manejo da depressão resistente ao tratamento em pacientes pediátricos com mutações relacionadas a MTHFR.

De maneira geral, algumas revisões sistemáticas com metanálise que compilam diversos estudos clínicos destacam um efeito benéfico do L-metilfolato adjuvante na melhora da resposta antidepressiva e nas taxas de remissão.^{25,26} Ainda, a remissão e a recuperação sustentada também foram observadas com

o tratamento com L-metilfolato adjuvante (15 mg/dia) como uma opção precoce em pacientes que não respondem adequadamente à monoterapia antidepressiva.²⁷

No sentido de melhor utilização desse alimento médico na individualização do tratamento psiquiátrico, determinadas características do paciente podem ser especialmente preditivas de resposta. Pelo fato de as formas de folato serem consideradas intervenções coadjuvantes de baixo risco em pacientes com depressão e estarem associadas a benefícios gerais para a saúde, indivíduos que preferem tratamentos holísticos, que gostariam de controlar sintomas depressivos mais leves ou com resposta parcial aos ISRSs/IRSNs podem se beneficiar dessa opção terapêutica.^{7,13,28}

Um outro cenário possível para o uso do L-metilfolato é com pacientes que apresentam evidências de falha no tratamento da depressão. Ademais, uma situação de justificativa clara para o uso adjuvante de L-metilfolato poderia envolver pacientes com depressão e índice de massa corporal ≥ 30 kg/m², níveis baixos documentados de folato ou seus metabólitos e/ou atividade enzimática de MTHFR prejudicada.^{13,29,30}

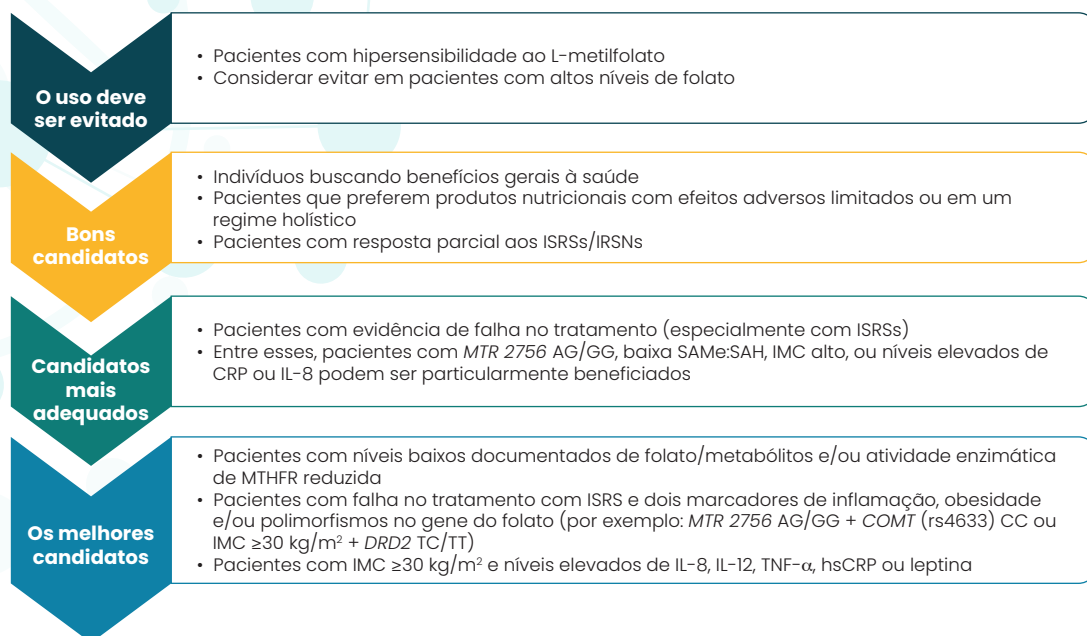


Figura 2. Bons, adequados, melhores: candidatos ao uso adjuvante de L-metilfolato no tratamento da depressão

hsPCR: proteína C reativa de alta sensibilidade; IL: interleucina; IMC: índice de massa corporal; ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina; IRSN: inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina; MTHFR: metilenotetra-hidrofolato redutase; PCR: proteína C reativa; SAH: S-adenosil-homocisteína hidrolase; SAME: S-adenosilmetionina; TNF: fator de necrose tumoral.

Adaptada de: R. Jain, et al. CNS Spectr 25(6) (2020) 750-764.¹³

Análises de ensaios clínicos com L-metilfolato indicam maiores efeitos em pacientes com depressão resistente a ISRSs e dois marcadores biológicos associados a inflamação/obesidade ou polimorfismos genéticos do metabolismo do folato.^{29,31} Ou seja, a presença conjunta de fatores como obesidade, inflamação e determinados polimorfismos genéticos torna a utilização adjuvante de L-metilfolato particularmente indicada para melhorar os resultados clínicos.¹³

A vitamina B12, além de estar intrinsecamente envolvida no ciclo do folato, também atua como cofator da metionina sintase, que é necessária para a produção de S-adenosilmetionina (SAM), que está envolvida em inúmeras reações de metilação, sendo um importante doador de metil para a síntese de neurotransmissores e a manutenção da homeostase celular e tecidual.³² Além disso, a vitamina B12 desempenha papel crucial na mielinização, síntese de neurotransmissores e processos de sinaptogênese, afetando o funcionamento cognitivo, de maneira que níveis insuficientes podem prejudicar esses processos neurais.³³

Níveis limítrofes de vitamina B12, entre 75 e 95 pg/mL, considerados abaixo do nível normal de cerca de 300 pg/mL, representam um fator de risco para sintomas neuropsiquiátricos, incluindo irritabilidade, alterações na personalidade, depressão e perda de memória.³⁴ Dada a interconexão entre o metabolismo de folatos e o de vitamina B12, as deficiências nutricionais de vitamina B12 também podem estar associadas a transtornos mentais, especialmente em populações específicas.³⁴

Uma forte correlação entre os níveis de vitamina B12 e o desenvolvimento de depressão

foi sugerida, indicando que a redução desses níveis está associada a sintomas melancólicos, enquanto níveis elevados têm uma relação positiva com o prognóstico e a resposta ao tratamento, incluindo benefícios com a suplementação combinada com ISRSs.^{35,36} Por exemplo, a suplementação de vitamina B12 (0,1 mg) em idosos demonstrou redução dos sintomas depressivos, enquanto doses mais elevadas (0,5 mg) a longo prazo contribuíram para a diminuição do risco de recaída e aumento da taxa de resposta ao tratamento antidepressivo em adultos de meia-idade e idosos com depressão.³⁴

Há evidências crescentes de uma redução generalizada nos níveis de folato e de vitamina B12, e um aumento na homocisteína em pacientes com depressão, estando o polimorfismo C677T, que impacta a atividade da enzima MTHFR, mais prevalente nesse grupo, fortalecendo essa possível associação.^{13,37} É importante ressaltar que o L-metilfolato é bem tolerado e seu perfil de segurança é semelhante ao do placebo quando usado como terapia adjuvante na depressão.^{27,29} A utilização de L-metilfolato não está vinculada a efeitos colaterais sexuais, cardiovasculares, metabólicos, como ganho de peso, ou neurológicos comumente associados a antipsicóticos atípicos, amplamente utilizados como terapia adjuvante em pacientes resistentes ao tratamento com ISRS e IRSNs.^{29,38,39} **Dessa forma, a suplementação com L-metilfolato e vitamina B12 se adapta bem à mudança de paradigma do manejo da depressão, com o objetivo final de melhorar desfechos clínicos e bem-estar geral, em vez de manter o foco apenas na redução dos sintomas.**

Referências

1. A.J. Baxter, G. Patton, K.M. Scott, L. Degenhardt, H.A. Whiteford, Global epidemiology of mental disorders: what are we missing?, *PLoS One* 8(6) (2013) e65514.
2. J. Firth, M. Solmi, R.E. Wootton, D. Vancampfort, F.B. Schuch, E. Hoare, S. Gilbody, J. Torous, S.B. Teasdale, S.E. Jackson, L. Smith, M. Eaton, F.N. Jacka, N. Veronese, W. Marx, G. Ashdown-Franks, D. Siskind, J. Sarris, S. Rosenbaum, A.F. Carvalho, B. Stubbs, A meta-review of "lifestyle psychiatry": the role of exercise, smoking, diet and sleep in the prevention and treatment of mental disorders, *World Psychiatry* 19(3) (2020) 360-380.
3. A. Sánchez-Villegas, A. Pérez-Cornago, I. Zazpe, S. Santiago, F. Lahortiga, M.A. Martínez-González, Micronutrient intake adequacy and depression risk in the SUN cohort study, *Eur J Nutr* 57(7) (2018) 2409-2419.
4. F. Scagliione, G. Panzavolta, Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing, *Xenobiotica* 44(5) (2014) 480-8.
5. O.H.B.V. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, and Choline, Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B, 1998.
6. L.B. Bailey, P.J. Stover, H. McNulty, M.F. Fenech, J.F. Gregory, J.L. Mills, C.M. Pfeiffer, Z. Fazili, M. Zhang, P.M. Ueland, A.M. Molloy, M.A. Caudill, B. Shane, R.J. Berry, R.L. Bailey, D.B. Hausman, R. Raghavan, D.J. Raiten, Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review, *J Nutr* 145(7) (2015) 1636S-1680S.
7. S.M. Stahl, L-methylfolate: a vitamin for your monoamines, *J Clin Psychiatry* 69(9) (2008) 1352-3.
8. A.L. Miller, The methylation, neurotransmitter, and antioxidant connections between folate and depression, *Altern Med Rev* 13(3) (2008) 216-26.
9. N.S.K. Lam, X.X. Long, X. Li, M. Saad, F. Lim, J.C. Doery, R.C. Griffin, C. Galletly, The potential use of folate and its derivatives in treating psychiatric disorders: A systematic review, *Biomed Pharmacother* 146 (2022) 112541.
10. J.L. Roffman, L.J. Petrucci, A.S. Tanner, H.E. Brown, H. Eryilmaz, N.F. Ho, M. Giegold, N.J. Silverstein, T. Bottiglieri, D.S. Manoach, J.W. Smoller, D.C. Henderson, D.C. Goff, Biochemical, physiological and clinical effects of L-methylfolate in schizophrenia: a randomized controlled trial, *Mol Psychiatry* 23(2) (2018) 316-322.
11. J. Applebaum, H. Shimon, B.A. Sela, R.H. Belmaker, J. Levine, Homocysteine levels in newly admitted schizophrenic patients, *J Psychiatr Res* 38(4) (2004) 413-6.
12. J. Yan, Y. Liu, L. Cao, Y. Zheng, W. Li, G. Huang, Association between Duration of Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Risk of Postpartum Depression, *Nutrients* 9(11) (2017).
13. R. Jain, S. Manning, A.J. Cutler, Good, better, best: clinical scenarios for the use of L-methylfolate in patients with MDD, *CNS Spectr* 25(6) (2020) 750-764.
14. A.A. Nierenberg, R. Montana, G. Kinyrs, T. Deckersbach, S. Dufour, J.H. Baek, L-Methylfolate For Bipolar I depressive episodes: An open trial proof-of-concept registry, *J Affect Disord* 207 (2017) 429-433.
15. J. Zhou, A. Liu, F. He, Y. Jin, S. Zhou, R. Xu, H. Guo, W. Zhou, Q. Wei, M. Wang, High prevalence of serum folate receptor autoantibodies in children with autism spectrum disorders, *Biomarkers* 23(7) (2018) 622-624.
16. A.A. Moustafa, D.H. Hewedi, A.M. Eissa, D. Frydecka, B. Misiak, Homocysteine levels in schizophrenia and affective disorders-focus on cognition, *Front Behav Neurosci* 8 (2014) 343.
17. P.I. Ho, D. Ortiz, E. Rogers, T.B. Shea, Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage, *J Neurosci Res* 70(5) (2002) 694-702.
18. S.C. Liew, E.D. Gupta, Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases, *Eur J Med Genet* 58(1) (2015) 1-10.
19. J.S. Graydon, K. Claudio, S. Baker, M. Kocherla, M. Ferreira, A. Roche-Lima, J. Rodríguez-Maldonado, J. Duconge, G. Ruano, Ethnogeographic prevalence and implications of the 677C>T and 1298A>C, *Biomark Med* 13(8) (2019) 649-661.
20. A. Auton, L.D. Brooks, R.M. Durbin, E.P. Garrison, H.M. Kang, J.O. Korbel, J.L. Marchini, S. McCarthy, G.A. McVean, G.R. Abecasis, G.P. Consortium, A global reference for human genetic variation, *Nature* 526(7571) (2015) 68-74.
21. M. Stengler, The Role of Folate and MTHFR Polymorphisms in the Treatment of Depression, *Altern Ther Health Med* 27(2) (2021) 53-57.
22. A. Farah, The role of L-methylfolate in depressive disorders, *CNS Spectr* 14(1 Suppl 2) (2009) 2-7.
23. L. Wan, Y. Li, Z. Zhang, Z. Sun, Y. He, R. Li, Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases, *Transl Psychiatry* 8(1) (2018) 242.
24. L.L. Dartois, D.L. Stutzman, M. Morrow, L-methylfolate Augmentation to Antidepressants for Adolescents with Treatment-Resistant Depression: A Case Series, *J Child Adolesc Psychopharmacol* 29(5) (2019) 386-391.
25. A.A. Maruf, E.A. Poweleit, L.C. Brown, J.R. Strawn, C.A. Bousman, Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders, *Pharmacopsychiatry* 55(3) (2022) 139-147.
26. R. Altat, I. Gonzalez, K. Rubino, E.C. Nemece, Folate as adjunct therapy to SSRI/SNRI for major depressive disorder: Systematic review & meta-analysis, *Complement Ther Med* 61 (2021) 102770.
27. J.M. Zajecka, M. Fava, R.C. Shelton, L.W. Barrentine, P. Young, G.I. Papakostas, Long-term efficacy, safety, and tolerability of L-methylfolate calcium 15 mg as adjunctive therapy with selective serotonin reuptake inhibitors: a 12-month, open-label study following a placebo-controlled acute study, *J Clin Psychiatry* 77(5) (2016) 654-60.
28. L.D. Ginsberg, A.Y. Oubre, Y.A. Daoud, L-methylfolate Plus SSRI or SNRI from Treatment Initiation Compared to SSRI or SNRI Monotherapy in a Major Depressive Episode, *Innov Clin Neurosci* 8(1) (2011) 19-28.
29. G.I. Papakostas, R.C. Shelton, J.M. Zajecka, T. Bottiglieri, J. Roffman, C. Cassiello, S.M. Stahl, M. Fava, Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype: results from a randomized clinical trial, *J Clin Psychiatry* 75(8) (2014) 855-63.
30. S. Gilbody, T. Lightfoot, T. Sheldon, Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity, *J Epidemiol Community Health* 61(7) (2007) 631-7.
31. R.C. Shelton, M.J. Pencina, L.W. Barrentine, J.A. Ruiz, M. Fava, J.M. Zajecka, G.I. Papakostas, Association of obesity and inflammatory marker levels on treatment outcome: results from a double-blind, randomized study of adjunctive L-methylfolate calcium in patients with MDD who are inadequate responders to SSRIs, *J Clin Psychiatry* 76(12) (2015) 1635-41.
32. D.S. Freese, B. Fowler, M.R. Baumgartner, Vitamin B, *J Inherit Metab Dis* 42(4) (2019) 673-685.
33. G.I. Papakostas, D.V. Iosifescu, P.F. Renshaw, I.K. Lyoo, H.K. Lee, J.E. Alpert, A.A. Nierenberg, M. Fava, Brain MRI white matter hyperintensities and one-carbon cycle metabolism in non-geriatric outpatients with major depressive disorder (Part II), *Psychiatry Res* 140(3) (2005) 301-7.
34. L. Gougeon, H. Payette, J.A. Morais, P. Gaudreau, B. Shatenstein, K. Gray-Donald, Intakes of folate, vitamin B6 and B12 and risk of depression in community-dwelling older adults: the Quebec Longitudinal Study on Nutrition and Aging, *Eur J Clin Nutr* 70(3) (2016) 380-5.
35. P. Sangle, O. Sandhu, Z. Aftab, A.T. Anthony, S. Khan, Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression, *Cureus* 12(10) (2020) e11169.
36. E.U. Syed, M. Wasay, S. Awan, Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial, *Open Neurol J* 7 (2013) 44-8.
37. P. Bhatia, N. Singh, Homocysteine excess: delineating the possible mechanism of neurotoxicity and depression, *Fundam Clin Pharmacol* 29(6) (2015) 522-8.
38. L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh, A. Schaffer, D.J. Bond, B.N. Frey, V. Sharma, B.I. Goldstein, S. Rej, S. Beaulieu, M. Alda, G. MacQueen, R.V. Milev, A. Ravindran, C. O'Donovan, D. McIntosh, R.W. Lam, G. Vazquez, F. Kapczinski, R.S. McIntyre, J. Kozicky, S. Kanba, B. Lafer, T. Suppes, J.R. Calabrese, E. Vieta, G. Malhi, R.M. Post, M. Berk, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, *Bipolar Disord* 20(2) (2018) 97-170.
39. G.I. Spielmanns, K. Gerwig, The efficacy of antidepressants on overall well-being and self-reported depression symptom severity in youth: a meta-analysis, *Psychother Psychosom* 83(3) (2014) 158-64.

NOVO!



BRAINMETYL

L-metilfolato
vitamina B12

B12

Uma combinação de metilfolato e B12 na formulação, atuando conjuntamente para oferecer suporte à saúde mental e promover o bem-estar emocional.¹⁻³

L-Metilfolato

Modula a síntese de serotonina, norepinefrina e dopamina, auxiliando na melhora dos sintomas depressivos e de funcionalidade.^{4,5}

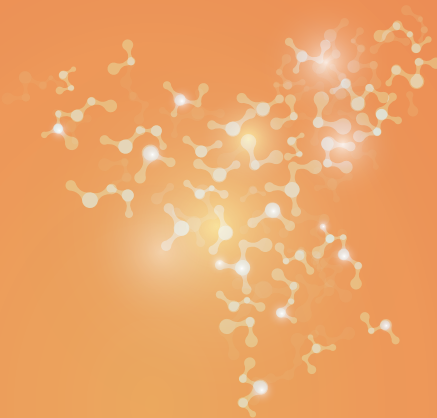


B12

Essencial para o bom funcionamento neurológico, podendo postergar o início de quadros depressivos e melhorar o efeito de antidepressivos.⁶

**Mantecorp
Farmasa**

O uso do **L-Metilfolato Associado ao Antidepressivo ISRS/IRNS** foi **mais eficaz** para melhora dos sintomas depressivos e da funcionalidade⁵



	MONOTERAPIA	L-METILFOLATO + ISRS/IRNS	
Melhora do paciente/ redução na escala CGI-S	7,04%	18,50%	Melhora mais representativa ⁵
% de pacientes que obtiveram resposta	16,30%	40%	Maior índice de sucesso no tratamento ⁵
Tempo para melhora sintomatológica	231 dias	177 dias	
Tempo para melhora em pacientes com maiores prejuízos funcionais	150 dias	85 dias	Ação mais rápida ⁵

Adaptado de: Ginsberg LD, et al. Innov Clin Neurosci. 2011;8(1):19-28.⁵

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1. Lande RG. Nutraceutical augmentation strategies for depression: a narrative review. J Am Osteopath Assoc. 2020;120(2):100-106. 2. Ma F, Zhou X, Li Q, et al. Effects of Folic Acid and Vitamin B12, Alone and in Combination on Cognitive Function and Inflammatory Factors in the Elderly with Mild Cognitive Impairment: A Single-blind Experimental Design. Curr Alzheimer Res. 2019;16(7):622-632. 3. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. J Bras Patol Med Lab. 2005;41(5):323-34. 4. Stahl SM. L-methylfolate: a vitamin for your monoamines. J Clin Psychiatry. 2008 Sep;69(9):1352-3. 5. Ginsberg LD, Oubre AY, Daoud YA. L-methylfolate Plus SSRI or SNRI from Treatment Initiation Compared to SSRI or SNRI Monotherapy in a Major Depressive Episode. Innov Clin Neurosci. 2011;8(1):19-28. 6. Sangle P, Sandhu O, Aftab Z, et al. Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression. Cureus. 2020 Oct 26;12(10):e11169.

Rivotril® 0,5mg clonazepam

será temporariamente descontinuado

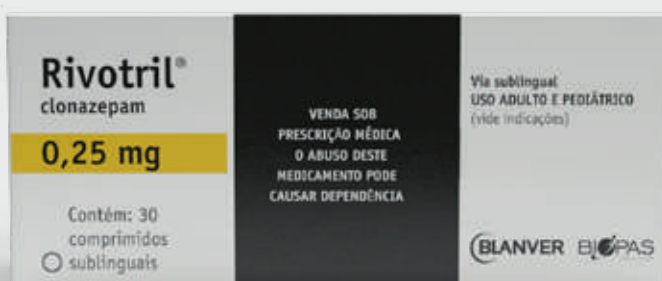


Todas as outras apresentações do Rivotril, que continuam sendo produzidas na fábrica da Roche no Rio de Janeiro, continuam disponíveis

Solução **IMEDIATA:**
Utilizar Rivotril® em
comprimidos sublinguais



0,5 mg



Apresentações disponíveis

Rivotril 0,25mg 30 comprimidos
SL (Sublingual);
Rivotril 2 mg x 30 comprimidos;
Rivotril 2,5 mg/mL solução oral



Acesso à Bula: escaneie o código QR CODE ao lado, para acessar a Bula do Paciente e a Bula do Profissional de Saúde vigentes, diretamente do bulário eletrônico da ANVISA ou BIOPASMED

RIVOTRIL® (clonazepam) 0,5 mg ou 2 mg comprimido revestido, 0,25 mg comprimido sublingual, 2,5 mg/mL solução oral. Reg. M.S.: 1.1524.0011. VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL, USO ADULTO E PEDIÁTRICO. INDICADO para o tratamento da ansiedade, sem medo de espaços abertos, fobia social (medo de situações como falar em público), transtorno do humor, transtorno afetivo bipolar (fases de depressão e mania); tratamento da mania, depressão maior associada à síndrome das pernas inquietas (desconforto ou dor nas pernas que leva à necessidade de movimentá-las, prejudicando o sono), vertigem e distúrbios do equilíbrio; náuseas, vômitos, desmaios, quedas, zumbidos e tinnitus ou a qualquer dos excipientes do medicamento, em pacientes com insuficiência respiratória grave ou comprometimento do fígado grave, pois os benzodiazepínicos podem levar à ocorrência de comprometimento do histórico médico de apnéia do sono. RIVOTRIL® é contraindicado a pacientes com glaucoma agudo de ângulo fechado. RIVOTRIL® pode ser usado por pacientes com glaucoma de ângulo aberto, desde que estejam tomando medicamentos para dormir, alguns analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, medicamentos para o estômago. Interações fármaco-alimento interações com alimentos não foram estabelecidas, por serem prejudicadas. RIVOTRIL® é um medicamento classificado como anticonvulsivante e ansiolítico, pertencente à lista B1 da portaria 344/98. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. O ABUSO DESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.

Material destinado exclusivamente a classe médica:
AV-CHP-RIV-01461-2023-Vig.OCT2025-BR

Rivotril® comprimidos sublingual

clonazepam

Apresentação ideal para titulações e ajustes de doses para os diferentes perfis de pacientes



Rapidez

Os comprimidos sublinguais são absorvidos mais rapidamente do que os comprimidos

2 a 3
por dia

Possibilidade de dose fracionada

As doses fracionadas permitem fazer de 2 a 3 tomadas por dia, o que reduz os efeitos adversos e otimiza o tratamento



Equivalente

Comprimidos sublinguais são equivalente a comprimidos por mg



Flexibilidade

Maior flexibilidade para iniciar o tratamento com doses abaixo de 0,5 mg e doses intermediárias

Rivotril 0,5mg

0,5 mg

0,25 mg

0,25 mg



INDICAÇÕES: indicado para tratar crises epilépticas e espasmos infantis (síndrome de West). Também é indicado para transtornos de ansiedade, ansiolítico em geral, distúrbio do pânico com ou sem depressão, distúrbios auditivos, síndrome da boca ardente (sensação de queimação na parte interna da boca, sem alterações físicas). CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade conhecida a clonazepam ou a qualquer um dos excipientes. PRECAUÇÕES: o uso prolongado de clonazepam pode causar dependência. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: depressores do sistema nervoso central e álcool, medicamentos que agem no sistema nervoso: antidepressivos, antipsicóticos, sedativos, hipnóticos, anestésicos, etc. O suco de toranja pode aumentar o efeito de Rivotril®. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar comprometidas. SAC 0800 591 9210

BIOPAS
LABORATOIRES