

Crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade e Transtorno do Espectro do Autismo concomitantes: uma revisão sistemática das intervenções multimodais

Um programa digital de tratamento da depressão e do transtorno de personalidade *borderline*

Tratamentos farmacológicos para depressão atípica: uma revisão sistemática e metanálise de rede de ensaios clínicos randomizados

Artigos satélites:

Do pulso ao contínuo: metilfenidato OROS no tratamento do TDAH

É possível associar a atomoxetina aos estimulantes no tratamento do TDAH?



13



Aproveite tudo da família BIPP



Sumário

Crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade e Transtorno do Espectro do Autismo concomitantes: uma revisão sistemática das intervenções multimodais

Pág. 4

Um programa digital de tratamento da depressão e do transtorno de personalidade *borderline*

Pág. 8

Tratamentos farmacológicos para depressão atípica: uma revisão sistemática e metanálise de rede de ensaios clínicos randomizados

Pág. 11

Artigos satélites

Do pulso ao contínuo: metilfenidato OROS no tratamento do TDAH

Pág. 14

É possível associar a atomoxetina aos estimulantes no tratamento do TDAH?

Pág. 19



Não deixe de conferir os cursos da BIPPzine!

Nota editorial

Temos o prazer de apresentar a 13ª edição da BIPPzine, a revista gratuita do grupo BIPP voltada para profissionais da saúde mental que buscam atualizações confiáveis, acessíveis e aplicáveis à prática clínica. Nosso compromisso com a excelência científica e a utilidade clínica se reflete na curadoria de conteúdos desta edição, que reúne temas desafiadores e altamente relevantes na psiquiatria contemporânea.

Abrimos com uma revisão sistemática que examina as intervenções disponíveis para crianças e adolescentes com diagnóstico concomitante de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro do autismo (TEA). Em um cenário clínico cada vez mais marcado por comorbidades e trajetórias complexas de desenvolvimento, esse texto oferece um panorama valioso sobre abordagens multimodais para essa população.

Em seguida, destacamos um artigo que explora os avanços no uso de tecnologias digitais no tratamento de transtornos mentais, com foco especial em intervenções autoguiadas para depressão e transtorno de personalidade *borderline*. A crescente demanda por alternativas escaláveis e baseadas em evidências torna essa leitura indispensável para quem deseja incorporar a inovação digital com responsabilidade e discernimento na prática clínica.

Fechando a edição, trazemos uma revisão sistemática e metanálise em rede dos tratamentos farmacológicos para depressão atípica, uma condição muitas vezes negligenciada nos grandes estudos, mas que demanda estratégias específicas de manejo. O texto oferece uma análise comparativa rigorosa das evidências disponíveis, com implicações diretas para a escolha terapêutica individualizada.

Convidamos você a explorar os artigos desta edição, refletir sobre sua aplicabilidade em seu contexto profissional e, como sempre, compartilhar a BIPPzine com colegas que também valorizam a interseção entre ciência, clínica e educação.

Boa leitura!

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann e Michel Haddad



SUA REVISTA DE NEUROCIÊNCIAS E PSICOFARMACOLOGIA PRÁTICA

Ano 3, Nº 13 - 2025
ISSN (digital): 2965-2960 • ISSN (impressa): 2965-0313
DOI: 10.70473/Bipp13-25.2965-2960

Equipe editorial

Editores fundadores:

Luiz Henrique Junqueira Dieckmann
Michel Haddad

Editores técnico-científicos:

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.*

19237_BIP_BRA_v1_IPA



©2025 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



Crianças e adolescentes com Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade e Transtorno do Espectro do Autismo concomitantes: **uma revisão sistemática das intervenções multimodais**

De Domenico C, Alito A, Leonardi G, Pironti E, Di Cara M, Piccolo A, Settimo C, Quartarone A, Gagliano A, Cucinotta F. Children and Adolescents with Co-Occurring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Multimodal Interventions. J Clin Med. 2025 Jun 5;14(11):4000.

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento marcada por dificuldades na comunicação social e padrões comportamentais restritos, com prevalência crescente em diversas regiões, como os Estados Unidos e a Europa.^{1,2}

Comorbidades psiquiátricas são frequentes, especialmente o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), que afeta até 40% das crianças com TEA, refletindo possíveis sobreposições sintomáticas e mecanismos neurológicos compartilhados.^{3,4}

O TDAH é um dos transtornos do neurodesenvolvimento mais comuns, impactando milhões de crianças, adolescentes e adultos em todo o mundo, muitas vezes em associação com outras condições psiquiátricas, como o TEA, o que exige abordagens terapêuticas individualizadas.⁵⁻⁷ Embora o metilfenidato (MPH) seja o tratamento mais utilizado para o TDAH, sua eficácia tende a ser menor e os efeitos adversos mais frequentes em indivíduos com comorbidade com TEA, refletindo uma resposta clínica altamente variável e maior sensibilidade a medicamentos nessa população.⁷⁻⁹

O TDAH e o TEA compartilham diversas características, como déficit de atenção, impulsividade e dificuldades sociais, sendo comuns em comorbidade.^{10,11} Além disso, a coexistência de TDAH e TEA está ligada a maiores prejuízos funcionais e pior qualidade de vida, tornando essencial a identificação de estratégias terapêuticas eficazes.^{12,13} Dessa forma, uma revisão sistemática recente buscou preencher lacunas da literatura ao integrar evidências disponíveis sobre intervenções farmacológicas e não farmacológicas para essa população, oferecendo uma visão abrangente sobre o manejo clínico conjunto dessas condições.¹⁴

Como resultados, a revisão sistemática destacou grande variação entre os estudos quanto a idade, QI, etnia e tamanho amostral, o que compromete a comparabilidade e a generalização dos achados.¹⁴ A predominância de meninos, o foco em crianças brancas com QI médio ou alto e a escassez de dados sobre participantes com deficiência intelectual revelam lacunas importantes na representatividade das amostras.¹⁴ Ainda assim, os medicamentos para TDAH mostraram eficácia de curto prazo na redução dos sintomas principais, especialmente MPH e atomoxetina (ATX), com a maioria dos estudos indicando melhora em atenção e hiperatividade.¹⁴ Quanto aos sintomas específicos do espectro autista, os efeitos foram mais limitados, porém alguns estudos demonstraram reduções consistentes em retraimento social e comportamentos estereotipados.¹⁴

O MPH apresentou menor taxa de abandono por efeitos adversos, em comparação ao ATX, sendo apetite reduzido, distúrbios do sono e sintomas gastrointestinais os efeitos mais comuns.¹⁴ No entanto, essas comparações devem ser feitas com cautela, devido às diferenças metodológicas entre os estudos na coleta e avaliação dos eventos adversos.¹⁴ No entanto, no geral, o MPH mostrou boa tolerabilidade, com baixo risco de convulsões, enquanto a ATX se destaca como opção não estimulante útil

em casos com comorbidades como ansiedade ou tiques.¹⁴⁻¹⁶

Portanto, o MPH tem se mostrado uma opção terapêutica eficaz para o manejo dos sintomas de TDAH em crianças com TEA, embora a taxa de resposta nesse grupo (50%-60%) seja inferior à observada em crianças com TDAH sem comorbidades (75%).¹⁷ Nesses pacientes, os efeitos são geralmente mais evidentes na redução da hiperatividade e impulsividade do que nos sintomas de desatenção.¹⁸ Além disso, embora os dados ainda sejam escassos, há indícios de que o MPH pode contribuir para melhorias na regulação emocional, frequentemente comprometida nessas populações.¹⁹

Outras opções terapêuticas como clonidina e guanfacina, embora menos investigadas, são opções de segunda linha promissoras para casos com irritabilidade ou resposta limitada aos tratamentos principais.^{14,20} Antipsicóticos como risperidona e aripiprazol são usados para manejar agressividade em crianças com TEA, mas seu uso no TDAH deve ser restrito a casos específicos, dado o suporte limitado de evidências.^{14,21,22}



Em síntese, a abordagem clínica para o manejo de crianças e adolescentes com TEA e TDAH recomendada pela revisão sistemática recentemente publicada¹⁴ sugere que o MPH permanece como uma opção preferencial no manejo do TDAH, sobretudo em casos com predomínio de hiperatividade e impulsividade, respaldada por ampla evidência científica e resultados consistentes.¹⁴ A ATX, por sua vez, mostra-se útil quando há comorbidades como ansiedade, distúrbios do sono ou desregulação emocional, sendo também promissora em alguns sintomas associados ao TEA.¹⁴

Agentes alfa-2 adrenérgicos, como guanfacina e clonidina, representam alternativas de segunda linha, particularmente diante de irritabilidade ou resposta insuficiente aos tratamentos iniciais.¹⁴ O uso de antipsicóticos de segunda geração deve ser reservado a quadros específicos de agressividade ou irritabilidade grave, sem indicação para os sintomas centrais de TDAH ou TEA.¹⁴ Portanto, a escolha terapêutica deve sempre considerar o perfil clínico individual, comorbidades presentes, tolerância ao tratamento e estágio do desenvolvimento.

Apesar de haver evidências consolidadas sobre intervenções não farmacológicas em TDAH e TEA isoladamente, ainda há pouca investigação sobre sua eficácia em casos comórbidos, especialmente em relação a abordagens assistidas por tecnologia.²³⁻²⁷ A escassez de dados robustos limita a formulação de recomendações clínicas consistentes, destacando a urgência de estudos mais amplos que sustentem alternativas terapêuticas individualizadas para crianças que não respondem bem à medicação.¹⁴

Na revisão sistemática em questão, apenas um terço dos estudos revisados abordou moderadores de resposta ao tratamento, com foco predominante em MPH e ATX, enquanto a guanfacina foi analisada em apenas um caso.¹⁴ Embora fatores individuais tenham mostrado influência nos desfechos com MPH, não foram observados moderadores significativos com ATX, e a investigação genética segue incipiente, com apenas um estudo sugerindo possível impacto do polimorfismo MDR1 na resposta à guanfacina.²⁸ Assim, pode haver um papel potencial da farmacogenética no tratamento individualizado de TDAH e TEA, que permanece pouco explorado.¹⁴

A coexistência entre TDAH e TEA representa um desafio clínico complexo, frequentemente associado a desfechos menos favoráveis e prejuízos significativos na qualidade de vida, o que reforça a urgência de estratégias terapêuticas eficazes, seguras e bem toleradas.²⁹ A compreensão emergente de que os sintomas de desatenção podem fazer parte do próprio espectro autista, e não apenas refletir uma comorbidade, sugere a necessidade de reavaliar os modelos diagnósticos e de cuidado, promovendo intervenções mais integradas e personalizadas.³⁰ Para isso, é fundamental ampliar a base de evidências por meio de estudos longitudinais, com amostras mais representativas em termos de idade, perfil cognitivo, diversidade étnica e presença de deficiência intelectual, especialmente em adolescentes, um grupo ainda pouco explorado na literatura.¹⁴ A padronização de instrumentos de avaliação, aliando medidas objetivas e subjetivas, pode aumentar a consistência dos achados, enquanto a inclusão de abordagens não farmacológicas e suplementares, como nutracêuticos, também merece investigação mais robusta. Por fim, ensaios clínicos comparativos entre fármacos, bem como pesquisas voltadas à identificação de moderadores genéticos e mecanismos fisiopatológicos compartilhados, serão cruciais para o avanço da medicina de precisão no manejo do TDAH em indivíduos com TEA.



Referências

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™, 5th ed. American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, US, 2013.
2. Bougeard C, Picarel-Blanchot F, Schmid R, Campbell R, Buitelaar J. Prevalence of Autism Spectrum Disorder and Co-Morbidities in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2024; 22: 212–28.
3. Fucà E, Guerrera S, Valeri G et al. Psychiatric Comorbidities in Children and Adolescents with High-Functioning Autism Spectrum Disorder: A Study on Prevalence, Distribution and Clinical Features in an Italian Sample. *J Clin Med* 2023; 12.
4. Visser JC, Rommelse NN, Grevén CU, Buitelaar JK. Autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder in early childhood: A review of unique and shared characteristics and developmental antecedents. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 65: 229–63.
5. Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 204–11.
6. Posner J, Polanczyk GV, Sonuga-Barke E. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2020; 395: 450–62.
7. Aman MG, Langworthy KS. Pharmacotherapy for hyperactivity in children with autism and other pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord* 2000; 30: 451–9.
8. Cortese S, Adamo N, Del Giovane C 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; 5: 727–38.
9. Murray ML, Hsia Y, Glaser K et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 1011–21.
10. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ et al. Use of Gilliam Asperger's disorder scale in differentiating high and low functioning autism and ADHD. *Psychol Rep* 2011; 108: 3–13.
11. Sturm H, Fernell E, Gillberg C. Autism spectrum disorders in children with normal intellectual levels: associated impairments and subgroups. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46: 444–7.
12. Sikora DM, Vora P, Coury DL, Rosenberg D. Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms, adaptive functioning, and quality of life in children with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2012; 130 Suppl 2: S91–7.
13. van der Meer JM, Oerlemans AM, van Steijn DJ et al. Are autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder different manifestations of one overarching disorder? Cognitive and symptom evidence from a clinical and population-based sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51: 1160–1172.e3.
14. De Domenico C, Alito A, Leonardi G et al. Children and Adolescents with Co-Occurring Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Multimodal Interventions. *J Clin Med* 2025; 14.
15. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Maynard M, Stigler KA, McDougale CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006; 16: 599–610.
16. Man KKC, Lau WCY, Coghill D et al. Association between methylphenidate treatment and risk of seizure: a population-based, self-controlled case-series study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 435–43.
17. Network RUoPPA. Randomized, controlled, crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1266–74.
18. Scahill L, Bearss K, Sarhangian R et al. Using a Patient-Centered Outcome Measure to Test Methylphenidate Versus Placebo in Children with Autism Spectrum Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017; 27: 125–31.
19. Ventura P, de Giambattista C, Trerotoli P, Cavone M, Di Gioia A, Margari L. Methylphenidate Use for Emotional Dysregulation in Children and Adolescents with ADHD and ADHD and ASD: A Naturalistic Study. *J Clin Med* 2022; 11.
20. Jaselskis CA, Cook EH, Fletcher KE, Leventhal BL. Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 322–7.
21. D'Alò GL, De Crescenzo F, Amato L et al. Acceptability, equity, and feasibility of using antipsychotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2020; 20: 561.
22. Safavi P, Hasanpour-Dehkordi A, AmirAhmadi M. Comparison of risperidone and aripiprazole in the treatment of preschool children with disruptive behavior disorder and attention deficit-hyperactivity disorder: A randomized clinical trial. *J Adv Pharm Technol Res* 2016; 7: 43–7.
23. Storebø OJ, Elmose Andersen M, Skoog M et al. Social skills training for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children aged 5 to 18 years. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 6: CD008223.
24. Craig F, Lamanna AL, Margari F, Matera E, Simone M, Margari L. Overlap Between Autism Spectrum Disorders and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Searching for Distinctive/Common Clinical Features. *Autism Res* 2015; 8: 328–37.
25. Lv YB, Cheng W, Wang MH, Wang XM, Hu YL, Lv LQ. Multimodal integrated intervention for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *World J Clin Cases* 2023; 11: 4267–76.
26. Steeger CM, Gondoli DM, Gibson BS, Morrissey RA. Combined cognitive and parent training interventions for adolescents with ADHD and their mothers: A randomized controlled trial. *Child Neuropsychol* 2016; 22: 394–419.
27. Scarselli V, Martucci M, Novelli M, Galosi S, Romani M, Sogoi C. Diagnostic and Therapeutic Challenges of Comorbid ASD, ADHD and Psychosis: A Case Report. *Behav Sci (Basel)* 2022; 12.
28. McCracken JT, Aman MG, McDougale CJ et al. Possible influence of variant of the P-glycoprotein gene (MDR1/ABCBI) on clinical response to guanfacine in children with pervasive developmental disorders and hyperactivity. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2010; 20: 1–5.
29. Lebeña A, Faresjö Å, Faresjö T, Ludvigsson J. Clinical implications of ADHD, ASD, and their co-occurrence in early adulthood—the prospective ABIS-study. *BMC Psychiatry* 2023; 23: 851.
30. Hours C, Recasens C, Baleyte JM. ASD and ADHD Comorbidity: What Are We Talking About? *Front Psychiatry* 2022; 13: 837424.

Um programa digital de tratamento da depressão e do transtorno de **personalidade borderline**



Dahne J, Wahlquist AE, Carpenter MJ, Graboyes EM, Lejuez CW, Kustanowitz J, Natale N, Levins O, Player M, Diaz VA. A Digital Depression Treatment Program for Adults Treated in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 2025 Jun 1;185(6):692-701.

Assmann N, Jacob G, Schaich A, Berger T, Zindler T, Betz L, Borgwardt S, Arntz A, Fassbinder E, Klein JP. A digital therapeutic for people with borderline personality disorder in Germany (EPADIP-BPD): a pragmatic, assessor-blind, parallel-group, randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2025 May;12(5):366-76.

As intervenções digitais autoguiadas (do inglês: *Digital Mental Health Interventions* – DMHIs) têm surgido como estratégias promissoras para ampliar o acesso ao cuidado em saúde mental.¹ Realizadas por meio de plataformas tecnológicas, como aplicativos móveis, essas intervenções baseadas em evidências permitem que os próprios usuários regulem a frequência e a duração do uso, reduzindo a necessidade de acompanhamento contínuo por especialistas.^{1,2} Um exemplo é o Moodivate, um DMHI autoguiado desenvolvido para ser escalável no contexto da atenção primária e fundamentado no tratamento breve de ativação comportamental para depressão, uma

abordagem psicossocial com eficácia comprovada em diversos ensaios clínicos randomizados e metanálises.²⁻⁶

Um ensaio clínico randomizado recentemente publicado avaliou a eficácia do Moodivate em comparação com os cuidados habituais para melhorar os sintomas de depressão entre pacientes de clínicas de atenção primária.⁷ Como resultados, os autores descreveram que essa intervenção digital baseada em ativação comportamental demonstrou eficácia na redução dos sintomas depressivos em 12 semanas, tanto com quanto sem integração ao prontuário eletrônico.

Participantes que utilizaram o aplicativo Moodivate apresentaram chances até três vezes maiores de melhora clínica significativa e até 2,6 vezes mais chances de remissão da depressão, em comparação aos que receberam apenas cuidados usuais.

Algumas evidências já indicaram que intervenções digitais intensivas com suporte humano frequente podem reduzir sintomas de depressão e ansiedade.⁸ No entanto, os dados apresentados sugerem que abordagens com menor demanda de recursos também podem ser eficazes, mesmo em pacientes com quadros graves e uso prolongado de psicofármacos.⁷

Embora intervenções digitais autoguiadas ofereçam acesso flexível ao tratamento da depressão, o nível de engajamento dos usuários varia amplamente e muitas vezes é pouco documentado nos estudos. Por exemplo, no estudo de Dahne e colaboradores (2025), os maiores avanços nos sintomas depressivos ocorreram nas primeiras semanas, período em que o engajamento dos participantes foi mais intenso.⁷ Estratégias de gamificação, como o uso de distintivos, mostraram-se eficazes em manter o envolvimento e potencializar os benefícios do tratamento.⁷

Nesse contexto, terapias digitais baseadas em abordagens psicológicas estruturadas vêm se mostrando promissoras não apenas para a depressão, mas também como alternativa viável e acessível para o manejo do transtorno de personalidade *borderline* (TPB).⁹ O TPB é uma condição psiquiátrica grave e frequente, com alto impacto funcional e social, cujo tratamento ideal é a psicoterapia específica, apesar de seu acesso ainda ser limitado, mesmo em contextos com boa estrutura de saúde.¹⁰

Embora intervenções digitais tenham se mostrado eficazes na redução de sintomas de diversos transtornos mentais, seu uso em pacientes com TPB ainda é cauteloso devido ao risco elevado de comportamentos autolesivos.¹¹ Estudos iniciais indicam que, quando utilizadas como complemento à terapia presencial, essas ferramentas podem ser seguras, mas sua aplicação independente ainda requer investigação mais aprofundada.¹²

Nesse sentido, um estudo recentemente publicado na revista *The Lancet Psychiatry* investigou a eficácia e a segurança do Priovi, uma Intervenção de Autogestão Digital, fornecida em adição ao tratamento usual (TAU) em pacientes com TPB.⁹

Embora intervenções digitais tenham se mostrado eficazes na redução de sintomas de diversos transtornos mentais, seu uso em pacientes com TPB ainda é cauteloso devido ao risco elevado de comportamentos autolesivos.¹¹



Essa intervenção digital é voltada para o TPB e foi criada com base nos princípios da terapia do esquema, uma vertente da terapia cognitivo-comportamental adaptada a esse diagnóstico.⁹ Como resultados principais, o estudo demonstrou que a intervenção digital resultou em melhora sustentada dos sintomas de TPB após 3 e 12 meses, com efeito moderado e menor incidência de tentativas de suicídio.⁹

Embora os desfechos secundários tenham indicado benefícios em sintomas como depressão e ansiedade, não houve impacto significativo sobre remissão, qualidade de vida ou funcionamento global.⁹ Portanto, a terapia digital pode surgir como uma alternativa terapêutica para o TPB, contribuindo para complementar o cuidado desses pacientes.

Em suma, as intervenções digitais autoguiadas representam uma inovação importante no tratamento de transtornos mentais, ampliando o acesso e oferecendo flexibilidade ao cuidado, especialmente em contextos de atenção primária. Evidências recentes confirmam sua eficácia na redução dos sintomas de depressão e sugerem seu potencial promissor para o manejo do TPB, embora seu uso em larga escala exija cautela e pesquisas adicionais.

O desenvolvimento e a implementação de estratégias que aumentem o engajamento dos usuários, aliados à integração adequada com o tratamento presencial, serão fundamentais para maximizar os benefícios dessas tecnologias e consolidar seu papel como complemento eficaz no cuidado em saúde mental.



Referências

1. Furukawa TA, Suganuma A, Ostinelli EG et al. Dismantling, optimizing, and personalising internet cognitive behavioural therapy for depression: a systematic review and component network meta-analysis using individual participant data. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 500-11.
2. Dahne J, Lejuez CW, Kustanowitz J et al. Moodivate: A self-help behavioral activation mobile app for utilization in primary care—Development and clinical considerations. *Int J Psychiatry Med* 2017; 52: 160-75.
3. Dahne J, Lejuez CW, Diaz VA et al. Pilot Randomized Trial of a Self-Help Behavioral Activation Mobile App for Utilization in Primary Care. *Behav Ther* 2019; 50: 817-27.
4. Sturmey P. Behavioral activation is an evidence-based treatment for depression. *Behav Modif* 2009; 33: 818-29.
5. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Behavioral activation treatments of depression: a meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2007; 27: 318-26.
6. Lejuez CW, Hopko DR, Acierno R, Daughters SB, Pagoto SL. Ten year revision of the brief behavioral activation treatment for depression: revised treatment manual. *Behav Modif* 2011; 35: 111-61.
7. Dahne J, Wahlquist AE, Carpenter MJ et al. A Digital Depression Treatment Program for Adults Treated in Primary Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2025; 185: 692-701.
8. Graham AK, Greene CJ, Kwasny MJ et al. Coached Mobile App Platform for the Treatment of Depression and Anxiety Among Primary Care Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2020; 77: 906-14.
9. Assmann N, Jacob G, Schaich A et al. A digital therapeutic for people with borderline personality disorder in Germany (EPADIP-BPD): a pragmatic, assessor-blind, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Psychiatry* 2025; 12: 366-76.
10. Iliakis EA, Sonley AKI, Ilagan GS, Choi-Kain LW. Treatment of Borderline Personality Disorder: Is Supply Adequate to Meet Public Health Needs? *Psychiatr Serv* 2019; 70: 772-81.
11. Reichl C, Kaess M. Self-harm in the context of borderline personality disorder. *Curr Opin Psychol* 2021; 37: 139-144.
12. Drews-Windeck E, Greenwood K, Cavanagh K. A systematic review and meta-analysis of digital interventions targeted at individuals with borderline personality disorder (BPD), emotionally unstable personality disorder (EUPD), and related symptoms. *J Clin Psychol* 2023; 79: 2155-85.

Tratamentos farmacológicos para depressão atípica: uma revisão sistemática e metanálise de rede de ensaios clínicos randomizados



Fornaro M, Caiazza C, Pistone L, Di Lorenzo C, Crincoli W, Pezone R, Tufano G, Oliva V, De Prisco M, Miola A, Iasevoli F, Vieta E, Solmi M, de Bartolomeis A. Pharmacological treatments for atypical depression: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol. 2025 Jul;96:46-57.

A depressão atípica (DA) é considerada, no DSM-5-TR, um subtipo de episódios depressivos que pode ocorrer tanto no transtorno depressivo maior quanto no transtorno bipolar.¹ Caracteriza-se principalmente pela reatividade do humor, acompanhada de pelo menos dois dos seguintes sintomas: aumento de apetite ou peso, hipersonia, sensação de paralisia corporal e sensibilidade acentuada à rejeição, com impacto funcional relevante.¹

A DA tem sido tradicionalmente associada a alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), como redução do hormônio liberador de corticotropina (CRH) e desequilíbrio nos níveis de cortisol, além de possíveis disfunções inflamatórias.²⁻⁴ Tem sido sugerido que a hipersonolência e a hiperfagia na DA podem estar ligadas tanto à hipoatividade do eixo de resposta ao estresse quanto à disfunção dopaminérgica, afetando o ciclo sono-vigília.⁴⁻⁶

A DA possui características distintas que podem demandar abordagens farmacológicas específicas.⁷ Embora os fármacos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) clássicos tenham demonstrado eficácia em estudos antigos, ainda há poucas comparações diretas com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou placebo em ensaios recentes, limitando a robustez das recomendações atuais.⁸ Nesse sentido, um estudo recentemente publicado buscou orientar a prática clínica ao comparar, por meio de uma metanálise de rede (NMA) frequentista, a eficácia, a tolerabilidade e a aceitabilidade de diferentes tratamentos farmacológicos para DA.⁹

Como resultados principais, os autores descreveram que, apesar dos avanços nas últimas décadas, os ensaios clínicos randomizados para DA ainda se concentram majoritariamente nos IMAOs, revelando uma limitação terapêutica preocupante diante da alta prevalência dessa condição.^{7,8}

Evidências dessa NMA recente reforçaram que a fenzina (15–90 mg/dia), um inibidor não seletivo e irreversível da monoaminoxidase, com leve predomínio de ação sobre a MAO-A, permanece uma opção eficaz para DA.⁹ A selegilina, por outro lado, não mostrou superioridade estatística ao placebo, possivelmente devido à alta variabilidade entre os estudos analisados.⁹

Nas comparações diretas entre antidepressivos, os autores observaram que a fluoxetina, imipramina, moclobemida, fenzina, selegilina e sertralina apresentaram superioridade em relação à nortriptilina, indicando maior eficácia desses agentes na mudança dos sintomas depressivos, em comparação com a linha de base.⁹ No entanto, em relação à análise de resposta terapêutica, os resultados indicam que a fenzina, sertralina, moclobemida, fluoxetina e imipramina apresentaram eficácia superior à do placebo, com a fenzina demonstrando a maior probabilidade de resposta entre os tratamentos avaliados.⁹

Os achados da metanálise de rede acrescentam evidências relevantes ao debate sobre a melhor escolha terapêutica para pacientes com DA, um subtipo clínico marcado por sintomas específicos e provável fisiopatologia distinta, incluindo desbalanço inflamatório, hipoatividade do eixo HPA e disfunção dopaminérgica.⁹ Embora diversos medicamentos tenham se mostrado superiores ao placebo na análise de resposta, incluindo a sertralina, moclobemida, fluoxetina e imipramina, a fenzina

destacou-se como o composto com maior probabilidade de eficácia, mantendo-se como uma das opções mais robustas para esse perfil de paciente.⁹ A superioridade da fenzina também foi observada nas comparações diretas com outros antidepressivos, reforçando sua eficácia mesmo diante do surgimento de novas classes farmacológicas. Por outro lado, a nortriptilina apresentou desempenho inferior, sugerindo que seu uso em casos de DA deve ser reavaliado com cautela.



Ainda assim, é importante destacar que a predominância de estudos envolvendo IMAOs e a escassez de ensaios randomizados de alta qualidade com compostos mais novos avaliando a eficácia específica em casos de DA limitam a força das recomendações atuais, especialmente no que diz respeito a comparações diretas entre os antidepressivos mais modernos. Nesse contexto, a necessidade de estudos clínicos rigorosos que considerem a heterogeneidade dos quadros depressivos e as particularidades fisiopatológicas da DA torna-se urgente para orientar condutas mais precisas e seguras na prática clínica.

Referências

1. American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed., text rev.; DSM-5-TR). American Psychiatric Publishing.
2. Lee H-Y, Kim Y-K. Different mechanisms between melancholic and atypical depression. Major Depressive Disorder-Cognitive and Neurobiological Mechanisms. IntechOpen, 2015.
3. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. Biopsychosocial Science and Medicine 2011; 73: 114-26.
4. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. Molecular psychiatry 2002; 7: 254-75.
5. Antonijevic I. HPA axis and sleep: identifying subtypes of major depression. Stress 2008; 11: 15-27.
6. Moderie C, Boivin DB. Pathophysiological models of hypersomnolence associated with depression. Biological Psychiatry Global Open Science 2024: 100445.
7. Łojko D, Rybakowski JK. Atypical depression: current perspectives. Neuropsychiatric disease and treatment 2017: 2447-56.
8. Henkel V, Mergl R, Allgaier A-K, Kohnen R, Möller H-J, Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. Psychiatry research 2006; 141: 89-101.
9. Fornaro M, Caiazza C, Pistone L et al. Pharmacological treatments for atypical depression: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Neuropsychopharmacol 2025; 96: 46-57.

— Artigos — satélites

Indicado para:

LANÇAMENTO

• **TDAH¹**

• **TCA¹**

Novidade
portfólio
SNC TEVA



A TEVA deu mais um passo importante em seu portfólio de produtos para o **Sistema Nervoso Central - SNC**, com o lançamento do medicamento genérico: **Dimesilato de Lisdexanfetamina**, indicado para **TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade)** em crianças, adolescentes e adultos e **Transtorno de Compulsão Alimentar (TCA)** em adultos.¹

- ✓ **Bioequivalente** ao medicamento referência
- ✓ **Disponível nas principais redes de farmácias**
- ✓ **Produzido por uma das maiores empresas de genéricos do mundo**

Referência: 1. Bula do medicamento. Disponível em <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=dimesilato%20de%20lisdexanfetamina&cnpj=05333542000108>. Acesso em Agosto de 2025. Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. AJO-BR-00347.



Acesse a bula do
medicamento
pelo QR Code



SAC 0800 777 8382

teva

Do pulso ao contínuo: metilfenidato OROS no tratamento do TDAH



Dra. Fabricia Signorelli | CRM-SP 113.405, RQE 75.230 (Psiquiatria)

Afiliada da *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP)* e da *International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP)*.

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é considerado o transtorno neuropsiquiátrico mais prevalente na infância,¹ com prevalência global estimada em cerca de 8% entre crianças e adolescentes – variando entre 6% e 10% a depender dos critérios diagnósticos e das metodologias empregadas.^{2,3} Caracteriza-se por um padrão persistente de desatenção, hiperatividade e impulsividade, com impacto significativo na funcionalidade e no bem-estar do indivíduo, afetando seu desempenho acadêmico, social e emocional.⁴ Embora os sintomas geralmente tenham início na infância, sabe-se que a maioria dos casos persiste na adolescência e, em muitos pacientes, também na vida adulta.^{4,5}

A fisiopatologia do TDAH é multifatorial, mas evidências consistentes indicam um desequilíbrio nos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico, particularmente em regiões cerebrais envolvidas no controle executivo e na atenção, como o

córtex pré-frontal, os gânglios da base, o cerebelo e o córtex cingulado anterior.⁶⁻⁸ Alterações na neurotransmissão dopaminérgica, especialmente nas vias mesolímbica, mesocortical e nigroestriatal, têm sido associadas a déficits de motivação, vigilância e autorregulação.^{9,10} Dados de estudos por neuroimagem sugerem um aumento médio de 14% na densidade do transportador de dopamina (DAT) em pacientes com TDAH em comparação a controles saudáveis,^{11,12} embora essa densidade possa variar conforme a idade, o histórico de tratamento e o subtipo clínico.¹² Tais achados reforçam a importância de manter concentrações adequadas de dopamina na fenda sináptica para o funcionamento regulado dessas vias.¹³ Paralelamente, evidências sugerem que a norepinefrina modula a atenção sustentada e a memória de trabalho por meio da estimulação dos receptores $\alpha 2$ e $\alpha 1$ no córtex pré-frontal, contribuindo para a organização e a persistência da atividade neural nessas redes.^{14,15}

O tratamento do TDAH é multifacetado, no entanto, o tratamento farmacológico é uma das principais abordagens terapêuticas para o manejo do TDAH em crianças em idade escolar, adolescentes e adultos, podendo também ser indicado para crianças em idade pré-escolar em casos de sintomas moderados a graves ou quando intervenções comportamentais isoladas não resultam em melhora clínica significativa.¹⁶⁻¹⁸ Estimulantes, como o metilfenidato (MPH) e os derivados de anfetamina, são recomendados como primeira linha por diversas diretrizes internacionais.¹⁹ Tanto a *American Academy of Pediatrics* (AAP) quanto o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) orientam o início da farmacoterapia com MPH em crianças acima de 5 anos de idade, com escalonamento para anfetaminas em caso de resposta subótima, e posterior consideração de não estimulantes, como a atomoxetina (ATX) ou a guanfacina, quando necessário.^{16,17} Estima-se que cerca de 75% dos pacientes respondam positivamente à farmacoterapia — especialmente aos estimulantes —, sendo o MPH amplamente reconhecido como o psicoestimulante mais prescrito para crianças e adolescentes.²⁰⁻²²

O MPH atua como inibidor da recaptação de dopamina e norepinefrina na fenda sináptica, restabelecendo o tônus funcional dessas vias e promovendo melhora significativa nos sintomas centrais do TDAH.^{23,24} Introduzida no mercado em 1955, a formulação de liberação imediata para uso oral de MPH apresenta o pico de ação entre uma e três horas e duração média de quatro a seis horas.²⁵ Essa apresentação exige múltiplas administrações diárias para a manutenção do efeito terapêutico.²⁶ A formulação de liberação prolongada

via sistema osmótico (OROS®), aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) no início dos anos 2000,²⁷ combina um *bolus* de liberação imediata com liberação contínua por até 12 horas, por meio de uma bomba osmótica ativada no trato gastrointestinal.²⁸ Tal tecnologia simula o efeito de três doses diárias da formulação convencional de MPH, oferecendo maior estabilidade sintomática ao longo do dia e reduzindo a necessidade de múltiplas administrações.²⁸ No contexto de um ambiente escolar, um menor número de administrações do medicamento pode favorecer a conveniência, melhorar a adesão e contribuir para a qualidade de vida de pacientes e cuidadores.²⁹⁻³² Além disso, a formulação OROS se destaca por um perfil farmacocinético mais gradual, o que pode estar associado a menor potencial de reforço subjetivo, e possivelmente menor risco de uso indevido.³³⁻³⁵

Diversos ensaios clínicos randomizados e meta-análises já demonstraram a eficácia e a segurança do MPH OROS.^{36,37} Publicada em 2024, uma coorte prospectiva de grande porte ganhou destaque ao comparar diretamente o MPH OROS com a ATX em um contexto de prática clínica real,³⁸ caracterizando-se como a maior coorte prospectiva já conduzida com crianças com TDAH submetidas a tratamento farmacológico no mundo real.³⁸ Nesse contexto, ao comparar duas das principais estratégias farmacológicas para o manejo do TDAH — o MPH e a ATX^{16,17} —, os dados da coorte revelaram que 84,6% das crianças tratadas com MPH OROS responderam positivamente, em comparação com 63,6% daquelas que receberam ATX³⁸ — diferença compatível com achados anteriores que apontam a superioridade dos estimulantes em termos de eficácia clínica.^{39,40}



No contexto de um ambiente escolar, um menor número de administrações do medicamento pode favorecer a conveniência, melhorar a adesão e contribuir para a qualidade de vida de pacientes e cuidadores.²⁹⁻³²

Esses dados também corroboram com estudos clínicos randomizados anteriores que mostraram a promoção de ganhos nas funções executivas em crianças com TDAH tratadas com MPH OROS ou ATX, com superioridade do MPH OROS em alguns parâmetros.⁴¹

Além da maior taxa de resposta, os dados da coorte também trouxeram informações relevantes sobre o perfil de tolerabilidade dos tratamentos. A incidência de efeitos adversos foi menor no grupo tratado com MPH OROS (47,8%) do que no grupo ATX (56,8%), especialmente no que se refere a sintomas psiquiátricos, como irritabilidade, agressividade e instabilidade emocional – mais frequentes e intensos no grupo ATX.³⁸ Entre os eventos adversos associados ao MPH, a diminuição do apetite foi o mais comum, sobretudo em

crianças menores de 10 anos.³⁸ Esse achado é consistente com estudos anteriores^{42,43} e, inclusive, contemplado por diretrizes, que recomendam a administração do medicamento após as refeições, bem como o incentivo a refeições noturnas e lanches de alto valor calórico.⁴³

Outros efeitos relacionados com a tolerabilidade destacados no estudo foram os distúrbios do sono, ligeiramente mais prevalentes no grupo MPH, enquanto a sonolência foi mais frequentemente reportada entre crianças tratadas com ATX.³⁸ Esses dados destacam a importância de uma anamnese detalhada e da adoção de uma abordagem individualizada na seleção do tratamento, levando em consideração idade, comorbidades associadas e o perfil de tolerabilidade de cada fármaco.

Em síntese, o MPH permanece como uma das estratégias terapêuticas mais consolidadas e eficazes no manejo do TDAH.²⁰⁻²² Sua formulação OROS representa uma evolução farmacotécnica relevante, ao aliar eficácia clínica consistente, menor risco de abuso e melhor adesão ao tratamento – atributos particularmente valiosos na população pediátrica.^{27-29,31}

Desse modo, amparado por evidências robustas, provenientes tanto de ensaios clínicos controlados^{36,37} quanto de estudos em cenário de mundo real,³⁸ o MPH OROS consolida-se como uma opção de primeira linha, segura, prática e alinhada aos desafios da vida cotidiana de crianças, adolescentes, familiares e profissionais de saúde.



Referências

1. Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015/04/01;135(4)doi:10.1542/peds.2014-3482
2. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, Rohde LA. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *International Journal of Epidemiology*. 2014/04/01;43(2)doi:10.1093/ije/dyt261
3. Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, Tsegay L, Alati R. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*. 2023/10/15;339doi:10.1016/j.jad.2023.07.071
4. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*. 2016/03/19;387(10024)doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X
5. American Psychiatric Association D, American Psychiatric Association D. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. vol 5. American psychiatric association Washington, DC; 2013.
6. Campo Nd, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2011/06/15;69(12)doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.036
7. Nikolaus S, Mamlins E, Giesel FL, et al. Monoaminergic hypo- or hyperfunction in adolescent and adult attention-deficit hyperactivity disorder? Reviews in the Neurosciences. 2022-06-01;33(4)doi:10.1515/revneuro-2021-0083
8. Bayard F, Nymberg Thunell C, Abé C, et al. Distinct brain structure and behavior related to ADHD and conduct disorder traits. *Molecular Psychiatry* 2018 25:11. 2018-08-14;25(11)doi:10.1038/s41380-018-0202-6
9. Shafiullah S, Dhaneshwar S. Current Perspectives on Attention-deficit Hyperactivity Disorder. *Current Molecular Medicine*. 2025;25(3)doi:10.2174/1566524023666230522145950
10. Kessi M, Duan H, Xiong J, et al. Frontiers | Attention-deficit/hyperactive disorder updates. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2022/09/21;15doi:10.3389/fnmol.2022.925049

11. Fusar-Poli P, Rubia K, Rossi G, Sartori G, Balottin U. Striatal Dopamine Transporter Alterations in ADHD: Pathophysiology or Adaptation to Psychostimulants? A Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*. 01 March 2012;169(3).doi:10.1176/appi.ajp.2011.11060940
12. ND V, GJ W, J N, et al. Brain dopamine transporter levels in treatment and drug naïve adults with ADHD – PubMed. *NeuroImage*. 02/01/2007;34(3).doi:10.1016/j.neuroimage.2006.10.014
13. da Silva BS, Grevet EH, Silva LCF, et al. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discover Mental Health* 2023 3:1. 2023-01-05;3(1).doi:10.1007/s44192-022-00030-1
14. Berridge CW, Spencer RC. Differential cognitive actions of norepinephrine $\alpha 2$ and $\alpha 1$ receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Research*. 2016;06/15;1641doi:10.1016/j.brainres.2015.11.024
15. Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*. 2015/06/01;77(11).doi:10.1016/j.biopsych.2014.09.013
16. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2018.; 2019.
17. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019/10/01;144(4).doi:10.1542/peds.2019-2528
18. Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nat Rev Dis Primers*. Feb 22 2024;10(1):1. doi:10.1038/s41572-024-00495-0
19. Cortese S. Pharmacologic Treatment of Attention Deficit-Hyperactivity Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2020-09-10;383(11).doi:10.1056/NEJMr1917069
20. Pliszka SR. Non-Stimulant Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder | *CNS Spectrums* | Cambridge Core. *CNS Spectrums*. 2003/04;8(4).doi:10.1017/S1092852900018460
21. Storebø OJ, Storm MRO, Ribeiro JP, et al. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) – Storebø, OJ – 2023 | *Cochrane Library*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2023;2023(3).doi:10.1002/14651858.CD009885.pub3
22. Golmirzaei J, Mahboobi H, Yazdanparast M, Mushtaq G, Kamal MA, Hamzei E. Psychopharmacology of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: Effects and Side Effects. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(5).doi:10.174/138161282266615124235816
23. Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities – PubMed. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2018 Apr;87doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.001
24. Tripp G, Wickens J. Reinforcement, Dopamine and Rodent Models in Drug Development for ADHD. *Neurotherapeutics*. 2012/07/01;9(3).doi:10.1007/s13311-012-0132-y
25. Greenhill LL, Pliszka S, Dulcan MK. Practice Parameter for the Use of Stimulant Medications in the Treatment of Children, Adolescents, and Adults. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2002/02/01;41(2).doi:10.1097/00004583-200202001-00003
26. Patrick KS, Straughn AB, Jarvi EJ, Breese GR, Meyer MC. The absorption of sustained-release methylphenidate formulations compared to an immediate-release formulation. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 1989/03/01;10(2).doi:10.1002/bdd.2510100206
27. Katzman MA, Sternat T, Katzman MA, Sternat T. A Review of OROS Methylphenidate (Concerta®) in the Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Drugs* 2014 28:11. 2014-08-14;28(11).doi:10.1007/s40263-014-0175-1
28. Swanson J, Gupta S, Lam A, et al. Development of a New Once-a-Day Formulation of Methylphenidate for the Treatment of Attention-deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 2003/02/01;60(2).doi:10.1001/archpsyc.60.2.204
29. Wolraich ML, Greenhill LL, Pelham W, et al. Randomized, Controlled Trial of OROS Methylphenidate Once a Day in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*. 2001/10/01;108(4).doi:10.1542/peds.108.4.883
30. Keating GM, McClellan K, Jarvis B, Keating GM, McClellan K, Jarvis B. Methylphenidate (OROS® Formulation). *CNS Drugs* 2001 15:6. 2012-09-14;15(6).doi:10.2165/00023210-200115060-00006
31. Scheffler RM, Hinshaw SP, Modrek S, Levine P. The Global Market For ADHD Medications. *Health Affairs*. 2017-08-02;26(2).doi:10.1377/hlthaff.26.2.450
32. Chou WJ, Wang LJ, Lin CH, et al. Social adjustment and family function after drug switch from IR-methylphenidate to OROS-methylphenidate in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2783-2791. doi:10.2147/NDT.S176913
33. Chamakalayil S, Strasser J, Vogel M, Brand S, Walter M, Dürsteler KM. *Frontiers | Methylphenidate for Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in Adult Patients With Substance Use Disorders: Good Clinical Practice*. *Frontiers in Psychiatry*. 2021/01/26;11doi:10.3389/fpsy.2020.540837
34. Tan B, Browne CJ, Nöbauer T, Vaziri A, Friedman JM, Nestler EJ. Drugs of abuse hijack a mesolimbic pathway that processes homeostatic need. *Science*. 2024-04-19;384(6693).doi:10.1126/science.adk6742
35. Spencer TJ, Biederman J, Ciccone PE, et al. PET study examining pharmacokinetics, detection and likeability, and dopamine transporter receptor occupancy of short- and long-acting oral methylphenidate – PubMed. *The American journal of psychiatry*. 2006 Mar;163(3).doi:10.1176/appi.ajp.163.3.387
36. Punja S, Zorzela L, Hartling L, Urchuk L, Vohra S. Long-acting versus short-acting methylphenidate for paediatric ADHD: a systematic review and meta-analysis of comparative efficacy. *BMJ Open*. 2013-01-01;3(3).doi:10.1136/bmjopen-2012-002312
37. Bushe C, Day K, Reed V, et al. A network meta-analysis of atomoxetine and osmotic release oral system methylphenidate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients. *Journal of Psychopharmacology*. 2016-5;30(5).doi:10.1177/026988116636105
38. Zhang Y, Yin L, You C, et al. Efficacy and Safety of Methylphenidate and Atomoxetine in Medication-Naive Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in a Real-World Setting. *Drugs in R&D* 2023 24:1. 2023-11-20;24(1).doi:10.1007/s40268-023-00445-3
39. Wu C-S, Shang C-Y, Lin H-Y, Gau SS-F. Differential Treatment Effects of Methylphenidate and Atomoxetine on Executive Functions in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. 2021-04-16;31(3).doi:10.1089/cap.2020.0146
40. Childress AC, Sallee FR, Childress AC, Sallee FR. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder with Inadequate Response to Stimulants: Approaches to Management. *CNS Drugs* 2013 28:2. 2014-01-09;28(2).doi:10.1007/s40263-013-0130-6
41. Wu CS, Shang CY, Lin HY, Gau SS. Differential Treatment Effects of Methylphenidate and Atomoxetine on Executive Functions in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Apr 2021;31(3):187-196. doi:10.1089/cap.2020.0146
42. Ching C, Eslick GD, Poulton AS. Evaluation of Methylphenidate Safety and Maximum-Dose Titration Rationale in ADHD. *JAMA Pediatrics*. 2019/07/01;173(7).doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0905
43. Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, et al. *Journal of Child Psychology and Psychiatry | ACAMH Pediatric Journal | Wiley Online Library*. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2013/03/01;54(3).doi:10.1111/jcpp.12036



#TDAH ALÉM DOS RÓTULOS

O TDAH, muitas vezes, é rotulado erroneamente. A **desatenção** pode ser confundida com descaso ou mera distração. A **impulsividade**, uma escolha pessoal. E a **hiperatividade**, um acúmulo de energia. Por isso, nossa proposta é desmitificar o TDAH, conscientizando a população sobre os sintomas e prejuízos.¹



Vamos juntos nessa campanha!

Acesse o site da Celleria Farma e acompanhe o nosso blog Minha Saúde com conteúdos novos todo mês.



Referência bibliográfica: 1. ABDA. Associação Brasileira do Déficit de Atenção. O que é TDAH. Acesso em: fevereiro de 2022. Disponível em: <https://tdah.org.br/sobre-tdah/o-que-e-tdah/>.

 **cellera
farma**
Sua saúde, nossa inspiração



É possível associar a atomoxetina aos estimulantes no tratamento do TDAH?

Dr. Rodrigo Nogueira Borghi | CRM-SP 138.816 | RQE 34.637 (Psiquiatria)

Graduado em Medicina pela Universidade Iguazu (UNIG-RJ). Residência Médica em Psiquiatria pelo Instituto Municipal de Assistência à Saúde Juliano Moreira/Hospital Municipal Jurandyr Manfredinni. Membro Internacional da Associação Americana de Psiquiatria (APA). Membro do *Neuroscience Education Institute* (NEI Global). Membro da *ADHD World Federation*. Docente e membro do Instituto Brasileiro de Psicofarmacologia e Farmacogenética (BIPP)

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por desatenção, desorganização e gerenciamento deficitários de tarefas (ou disfunção executiva) e/ou hiperatividade-impulsividade em intensidade desproporcional à idade ou ao estágio de desenvolvimento do indivíduo.¹⁻³

Em crianças, a sintomatologia manifesta-se precocemente, com idade média de diagnóstico aos 7 anos,⁴ e persiste em uma parcela expressiva dos indivíduos até a vida adulta.² Estima-se uma prevalência global de aproximadamente 8% em crianças e adolescentes⁵ e de 2,5% em adultos,² sendo mais comum entre meninos, com uma razão de 2:1 em relação às meninas.^{5,6}

À medida que os indivíduos envelhecem, observa-se uma atenuação dos sintomas hiperativos e impulsivos, enquanto os sintomas de desatenção tendem a persistir.^{7,8} Esses padrões sintomatológicos são explicados, ao menos em parte, por alterações nos circuitos

frontoestriatais e cerebelares,⁹ bem como por disfunções nos sistemas de neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica.^{10,11} Fisiologicamente, a modulação desses sistemas ocorre de forma não linear, com funcionamento ideal em níveis intermediários de atividade sináptica – um fenômeno descrito como curva em “U invertido”, em que tanto a atividade muito intensa quanto a atividade muito reduzida prejudicam sua função.¹² Nesse contexto, os receptores D1 e D2 de dopamina apresentam papel central na regulação de processos motores e cognitivos, especialmente em sub-regiões do córtex pré-frontal e na via de recompensa mesolímbica.¹³⁻¹⁵ Além disso, a noradrenalina, por meio de receptores α_2 -adrenérgicos, atua na memória de trabalho^{16,17} e, por meio de receptores α_1 , na atenção sustentada.¹⁸

Dada a complexidade fisiopatológica e clínica do TDAH, as principais diretrizes internacionais recomendam uma abordagem multimodal de tratamento, que envolve intervenções psicossociais e farmacológicas.^{6,19}

Para crianças de até 5 anos, as intervenções comportamentais são prioritárias, com introdução de farmacoterapia em casos refratários.^{6,20} Em faixas etárias superiores, a combinação de terapia comportamental e medicação é recomendada como primeira linha.⁶ Estimulantes como metilfenidato e anfetaminas ocupam posição de destaque como linha de frente,^{6,19} promovendo o bloqueio dos transportadores de dopamina (DAT) e norepinefrina (NET).²¹

Contudo, apesar de sua eficácia, o uso de estimulantes exige cautela especial em pacientes com histórico de transtornos por uso de substâncias,⁶ devido à ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico e seu potencial de abuso – especialmente nas formulações de liberação imediata.²²⁻²⁴ Além disso, também foi relatado que os estimulantes podem exacerbar a síndrome de Tourette e outros transtornos de tiques em pacientes com essa comorbidade.^{25,26} Como alternativa, especialmente em casos de intolerância ou resposta subótima aos estimulantes, as diretrizes recomendam a utilização de fármacos não estimulantes, dentre os quais a atomoxetina se destaca.²⁷

Estudos clínicos randomizados com a atomoxetina evidenciam reduções de até 56,7% nos escores da escala *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)*, uma das ferramentas mais utilizadas em ensaios clínicos sobre o TDAH,³⁷ e melhora clínica em até 69% dos pacientes após dez semanas de uso.³⁸



Com efeito médio estimado de 0,7 – considerado moderado e clinicamente relevante –, esse fármaco apresenta resultados consistentes e sustentados na redução dos sintomas do TDAH.²⁸⁻³⁰

A atomoxetina é um inibidor seletivo do NET, com baixa afinidade pelo DAT.^{31,32} Por sua ação principal no córtex pré-frontal, região crítica para o controle inibitório e atenção, e baixa atividade na via dopaminérgica mesolímbica, é considerada um fármaco com baixo potencial de abuso.^{33,34} A eficácia da atomoxetina é bem sustentada por uma ampla metanálise que demonstrou superioridade significativa dessa substância em relação ao placebo.³⁵ Trabalhos subsequentes demonstraram efeitos clínicos observáveis na primeira semana de uso, com o pico de efeito a partir de duas a quatro semanas.^{29,30} Em relação à dose, uma recente metanálise de dose-resposta envolvendo 2.250 pacientes demonstrou que a resposta clínica aumenta até 1,4 mg/kg, estabilizando-se a partir desse ponto.³⁶ Além disso, a atomoxetina é geralmente bem tolerada.^{29,31,36}

Estudos clínicos randomizados com a atomoxetina evidenciam reduções de até 56,7% nos escores da escala *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale (ADHD-RS)*, uma das ferramentas mais utilizadas em ensaios clínicos sobre o TDAH,³⁷ e melhora clínica em até 69% dos pacientes após dez semanas de uso.³⁸ Do ponto de vista clínico, destaca-se também que, além do impacto nos sintomas centrais, a atomoxetina tem demonstrado benefícios adicionais em comorbidades como transtornos de ansiedade,³⁹ transtorno desafiador opositivo⁴⁰ e síndrome de Tourette,⁴¹ além de promover melhorias significativas na qualidade de vida.⁴²

Contudo, apesar da eficácia comprovada tanto dos medicamentos estimulantes quanto dos não estimulantes no manejo do TDAH, uma proporção dos pacientes permanece sintomática mesmo após monoterapia, justificando a investigação de abordagens adicionais, como terapias combinadas.⁴³ Estudos de caso, estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas apontam que a associação entre estimulantes e atomoxetina tem sido empregada com sucesso em situações específicas, como resposta parcial, efeitos adversos em doses mais altas de estimulantes, comorbidades ou necessidade de cobertura sintomática estendida.⁴³⁻⁴⁸

Quatro casos clínicos publicados descreveram situações nas quais a combinação de atomoxetina com estimulantes se mostrou eficaz tanto para estender a duração do alívio sintomático quanto para reduzir a variabilidade da resposta ao longo do dia, sem efeitos colaterais adicionais significativos.⁴³ Nesse sentido, recentemente, um estudo clínico com pacientes com idades entre 6 e 12 anos demonstrou a eficácia e a segurança da farmacoterapia combinada com metilfenidato e atomoxetina em pacientes com TDAH que não respondem à monoterapia.⁴⁹

Portanto, de modo geral, os dados sugerem que a associação entre estimulantes e atomoxetina pode proporcionar benefícios adicionais em subgrupos específicos de pacientes, ainda que com necessidade de maior padronização metodológica e estudos controlados por placebo.⁴⁶

Ainda, a combinação de atomoxetina com estimulantes parece impactar a adesão ao tratamento, além da eficácia, como supracitado. Um estudo observacional retrospectivo com 929 pacientes demonstrou maior adesão ao

tratamento no grupo que utilizou a combinação de atomoxetina e estimulantes, especialmente quando os efeitos colaterais impediam o ajuste posológico do estimulante.⁵⁰ Nesse estudo, os principais motivos clínicos para a combinação incluíram resposta subótima mesmo com doses adequadas à faixa etária e peso, presença de efeitos adversos limitantes e comorbidades como distúrbios do sono e tiques.⁵⁰ Esses dados foram corroborados por outro estudo que demonstrou o aumento da adesão em longo prazo da medicação combinada, em comparação à monoterapia, em crianças e pacientes adultos com TDAH.⁵¹

Contudo, embora os dados atuais sobre a associação entre estimulantes e atomoxetina sejam promissores, mais estudos são necessários para comparar subpopulações específicas como tratamento de comorbidades ou outras situações clínicas relevantes. Nesse sentido, a indicação da combinação deve ser individualizada, reservada a contextos clínicos específicos, e sempre acompanhada de monitoramento rigoroso, respeitando os princípios da medicina personalizada.⁴³

Em suma, a atomoxetina representa uma alternativa eficaz, segura e com baixo potencial de abuso no manejo do TDAH, com aplicações que transcendem a monoterapia.^{32,41,43} Quando associada a estimulantes, pode ampliar a eficácia clínica em subgrupos de pacientes refratários ou intolerantes à monoterapia, desde que adotada com monitoramento cuidadoso e individualização da conduta.^{43,46} Desse modo, diante da crescente demanda por estratégias terapêuticas mais toleráveis e personalizadas, a atomoxetina tende a ocupar um papel cada vez mais relevante no arsenal clínico do psiquiatra.



Referências

1. Faraone SV, Bellgrove MA, Brikell I, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers* 2024 10:1. 2024-02-22;10(1)doi:10.1038/s41572-024-00495-0
2. American Psychiatric Association D, American Psychiatric Association D. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. vol 5. American psychiatric association Washington, DC; 2013.
3. Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *The Lancet*. 2016/03/19;387(10024)doi:10.1016/S0140-6736(15)00238-X
4. Visser SN, Zablotzky B, Holbrook JR, Danielson ML, Bitsko RH. Diagnostic Experiences of Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Natl Health Stat Report*. Sep 3 2015;(8):1-7.
5. Ayano G, Demelash S, Gizachew Y, Tsegay L, Alati R. The global prevalence of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents: An umbrella review of meta-analyses. *Journal of Affective Disorders*. 2023/10/15;339doi:10.1016/j.jad.2023.07.071
6. Wolraich ML, Hagan JF, Allan C, et al. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2019/10/01;144(4)doi:10.1542/peds.2019-2528
7. Holbrook JR, Cuffe SP, Cai B, et al. Persistence of Parent-Reported ADHD Symptoms From Childhood Through Adolescence in a Community Sample. *Journal of Attention Disorders*. 2016-1;20(1)doi:10.1177/1087054714539997
8. Molina BSG, Hinshaw SP, Swanson JM, et al. The MTA at 8 Years: Prospective Follow-up of Children Treated for Combined-Type ADHD in a Multisite Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2009/05/01;48(5)doi:10.1097/CHI.0b013e31819c23d0
9. da Silva BS, Grevet EH, Silva LCF, et al. An overview on neurobiology and therapeutics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Discover Mental Health* 2023 3:1. 2023-01-05;3(1)doi:10.1007/s44192-022-00030-1
10. Nikolaus S, Mamlins E, Giesel FL, Schmitt D, Müller HW. Monoaminergic hypo- or hyperfunction in adolescent and adult attention-deficit hyperactivity disorder? *Rev Neurosci*. Jun 27 2022;33(4):347-364. doi:10.1515/revneuro-2021-0083
11. Campo Nd, Chamberlain SR, Sahakian BJ, Robbins TW. The Roles of Dopamine and Noradrenaline in the Pathophysiology and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*. 2011/06/15;69(12)doi:10.1016/j.biopsych.2011.02.036
12. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*. 2011/03/01;63(1)doi:10.1124/pr.10.002642

13. Cole DM, Oei NYL, Soeter RP, et al. Dopamine-Dependent Architecture of Cortico-Subcortical Network Connectivity. *Cerebral Cortex*. 2013/07/01;23(7):doi:10.1093/cercor/bht136
14. Heijtz RD, Kolb B, Forsberg H. Motor inhibitory role of dopamine D1 receptors: Implications for ADHD. *Physiology & Behavior*. 2007/09/01;92(1-2):doi:10.1016/j.physbeh.2007.05.024
15. Volkow ND, Wang G-J, Kolins SH, et al. Evaluating Dopamine Reward Pathway in ADHD. *JAMA*. 2009/09/09;302(10):doi:10.1001/jama.2009.1308
16. Arnsten AFT. Through the Looking Glass: Differential Noradrenergic Modulation of Prefrontal Cortical Function. *Neural Plasticity*. 2000;7(1-2):doi:10.1155/NP.2000.133
17. Berridge CW, Spencer RC. Differential cognitive actions of norepinephrine $\alpha 2$ and $\alpha 1$ receptor signaling in the prefrontal cortex. *Brain Research*. 2016/06/15;1641:doi:10.1016/j.brainres.2015.11.024
18. Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. *Biological Psychiatry*. 2015/06/01;77(11):doi:10.1016/j.biopsych.2014.09.013
19. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2018; 2019.
20. Greenhill L, Kollins S, Abikoff H, et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Nov 2006;45(11):1284-1293. doi:10.1097/01.chi.0000235077.32661.61
21. Zimmer L. Contribution of Clinical Neuroimaging to the Understanding of the Pharmacology of Methylphenidate. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2017/07/01;38(7):doi:10.1016/j.tips.2017.04.001
22. Chamaklayil S, Strasser J, Vogel M, Brand S, Walter M, Dürsteler KM. Frontiers | Methylphenidate for Attention-Deficit and Hyperactivity Disorder in Adult Patients With Substance Use Disorders: Good Clinical Practice. *Frontiers in Psychiatry*. 2021/01/26;11:doi:10.3389/fpsy.2020.540837
23. Tan B, Browne CJ, Nöbauer T, Vaziri A, Friedman JM, Nestler EJ. Drugs of abuse hijack a mesolimbic pathway that processes homeostatic need. *Science*. Apr 19 2024;384(6693):eadk6742. doi:10.1126/science.adk6742
24. Pierce RC, Kumaresan V. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse? *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(2):215-38. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.04.016
25. Caye A, Swanson JM, Coghill D, Rohde LA. Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment. *Mol Psychiatry*. Mar 2019;24(3):390-408. doi:10.1038/s41380-018-0116-3
26. Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016;21(3):192-206. doi:10.5863/1551-6776-21.3.192
27. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jul 2007;46(7):894-921. doi:10.1097/chi.0b013e318054e724
28. Newcorn JH, Kratochvil CJ, Allen AJ, et al. Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*. Jun 2008;165(6):721-30. doi:10.1176/appi.ajp.2007.05091676
29. Cheng JW, Chen RYL, Ko JSN, et al. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents—meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology* 2007 194:2. 2007-06-16;194(2):doi:10.1007/s00213-007-0840-x
30. Michelson D, Allen AJ, Busner J, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. Nov 2002;159(11):1896-901. doi:10.1176/appi.ajp.159.11.1896
31. 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*. 2021;12:780921. doi:10.3389/fpsy.2021.780921
32. Clemow DB, Bushe CJ. Atomoxetine in patients with ADHD: A clinical and pharmacological review of the onset, trajectory, duration of response and implications for patients. *J Psychopharmacol*. Dec 2015;29(12):1221-30. doi:10.1177/0269888115602489
33. Upadhyaya HP, Desai D, Schuh KJ, et al. A review of the abuse potential assessment of atomoxetine: a nonstimulant medication for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. Mar 2013;226(2):189-200. doi:10.1007/s00213-013-2986-z
34. Wee S, Woolverton WL. Evaluation of the reinforcing effects of atomoxetine in monkeys: comparison to methylphenidate and desipramine. *Drug Alcohol Depend*. Sep 6 2004;75(3):271-6. doi:10.1016/j.drugalcdep.2004.03.010
35. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and meta-regression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Feb 2014;53(2):174-87. doi:10.1016/j.jaac.2013.11.005
36. Terao I, Kodama W, Tsuda H. The Dose-Response Relationship of Atomoxetine for the Treatment of Children With ADHD: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Attention Disorders*. 2024-2;28(4):doi:10.1177/10870547231214988
37. Wyrwich KW, Shaffer S, Gries K, et al. Content Validity of the ADHD Rating Scale (ADHD RS-IV) and Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS) in Phenylketonuria. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening*. 2019-05-30;4(0) doi:10.1177/2326409816639316
38. Buitelaar JK, Danckaerts M, Gillberg C, et al. A prospective, multicenter, open-label assessment of atomoxetine in non-North American children and adolescents with ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. Aug 2004;13(4):249-57. doi:10.1007/s00787-004-0401-3
39. Geller D, Donnelly C, Lopez F, et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Sep 2007;46(9):1119-1127. doi:10.1097/chi.0b013e3180ca8385
40. Newcorn JH, Spencer TJ, Biederman J, Milton DR, Michelson D. Atomoxetine treatment in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Mar 2005;44(3):240-8. doi:10.1097/00004583-200503000-00008
41. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*. Dec 27 2005;65(12):1941-9. doi:10.1212/01.wnl.0000188869.58300.a7
42. Bellato A, Perrott NJ, Marzulli L, Parlatini V, Coghill D, Cortese S. Systematic Review and Meta-Analysis: Effects of Pharmacological Treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder on Quality of Life. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2025/03/01;64(3):doi:10.1016/j.jaac.2024.05.023
43. Brown TE. Atomoxetine and stimulants in combination for treatment of attention deficit hyperactivity disorder: four case reports. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Spring 2004;14(1):129-36. doi:10.1089/104454604773840571
44. Scott NG, Ripberger-Suhler J, Rajab MH, Kjar D. Factors Associated with Atomoxetine Efficacy for Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents. <https://homeliebertpubcom/cap>. 2010-06-26;20(3) doi:10.1089/cap.2009.0104
45. Baker M, Huefner JC, Bellonci C, Hilt R, Carlson GA. Polypharmacy in the Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents: A Review and Update. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Apr 2021;31(3):148-163. doi:10.1089/cap.2020.0162
46. Treuer T, Gou SS, Méndez L, et al. A systematic review of combination therapy with stimulants and atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder, including patient characteristics, treatment strategies, effectiveness, and tolerability. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Apr 2013;23(3):179-93. doi:10.1089/cap.2012.0093
47. Cheng T, Boileau AJ. Effectiveness of Atomoxetine and Stimulant Combination in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Treatment: A Systematic Review. *Cureus*. Feb 2025;17(2):e79378. doi:10.7759/cureus.79378
48. Ozbaran B, Kose S, Yuzuguldu O, Atar B, Aydin C. Combined methylphenidate and atomoxetine pharmacotherapy in attention deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(8):619-24. doi:10.3109/15622975.2015.1051109
49. Park HN, Kong NY, Kim HC, Kim YT, Jung SW, Lee H. Effectiveness and Tolerability of Combination Pharmacotherapy With Stimulant and Non-Stimulant in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry*. Jan 01 2024;35(1):82-89. doi:10.5765/jkacap.230048
50. Bahn GH, Seo K. Combined Medication with Stimulants and Non-stimulants for Attention-deficit/hyperactivity Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. Nov 30 2021;19(4):705-711. doi:10.9758/cpn.2021.19.4.705
51. Clemow DB, Nyhuis AW, Robinson RL. Clinical Impact of Not Achieving Recommended Dose on Duration of Atomoxetine Treatment in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *CNS Neurosci Ther*. Dec 2016;22(12):970-978. doi:10.1111/cns.12595

Atentah

atomoxetina

O TRATAMENTO PARA TDAH
COM COMORBIDADES
E NA MELHORA DA FUNÇÃO EXECUTIVA.^{1,2}



UMA NOVA DIREÇÃO PARA O
TRATAMENTO DO TDAH NO BRASIL.³

ATENTAH (cloridrato de atomoxetina). APRESENTAÇÕES: Cápsulas dura de 10 mg, 18 mg, 40 mg Caixa com 10 e 30 capsulas. Cápsulas dura 25mg, 60 mg e, 80 mg e 100 mg, Caixa com 30 capsulas. 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 ataques 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 1.0118.0649 APSEN FARMACEÚTICA S/A ATENTAH_V03. VENDA SOB PRESCRIÇÃO - COM RETENÇÃO DE RECEITA

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.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Inibidores da monoamina oxidase com outras drogas que afetam as concentrações de monoaminas cerebrais, houve relatos de reações graves, às vezes fatais, quando tomado em combinação com um IMAO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS: 1) 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. 2) Adler LA, Clemow DB, Williams DW, Durell TM. Atomoxetine effects on executive function as measured by the BRIEF--a in young adults with ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. PLoS One. 2014; 22,9(8):e104175. 3) Registro ANVISA nº 1011806490102 - ATENTAH. Fevereiro/2025.

Mai/2025

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS,
O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Material científico destinado exclusivamente à Classe Médica

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

 facebook.com/ApsenFarmaceutica
 http://X.com/ApsenFarma
 youtube.com/ApsenFarma



Linha SNC BIOPAS



Características gerais e indicações clínicas

A **olanzapina** é um antipsicótico atípico eficaz no manejo da **esquizofrenia** e de **epi-sódios maníacos no transtorno bipolar**. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio de receptores dopaminérgicos D₂ e serotoninérgicos 5-HT_{2A}, promovendo equilíbrio neuroquímico e redução de sintomas psicóticos. Comparada a antipsicóticos típicos, oferece menor risco de efeitos extrapiramidais, mas requer monitoramento cuidadoso de potenciais efeitos metabólicos, como ganho de peso e dislipidemias.



Modos de uso e considerações práticas

A olanzapina está disponível em formulações orais tradicionais e orodispersíveis, com posologia diária variando entre 5 e 20 mg, ajustável conforme a resposta clínica e tolerabilidade. É indicada na terapia aguda e de manutenção em bipolaridade e esquizofrenia, e pode ser combinada com antidepressivos em casos de depressão resistente. É fundamental realizar acompanhamento regular dos seguintes parâmetros: peso corporal, glicemia, perfil lipídico e sinais de sedação ou hipotensão.

Zyprexa[®]: referência comercial e linha de cuidados

Zyprexa[®], marca comercializada pela Biopas Brasil, é a olanzapina em diversas apresentações — incluindo comprimidos e formulários orodispersíveis (Zyprexa[®] Zydys) — com indicações aprovadas para esquizofrenia e mania em transtorno bipolar. Sua eficácia clínica, aliada a um registro de segurança consolidado, torna Zyprexa[®] uma opção consolidada em ambientes hospitalares e ambulatoriais. Cabe ao profissional de saúde avaliar benefícios e riscos, prescrevendo de forma individualizada e assegurando o monitoramento metabólico contínuo.



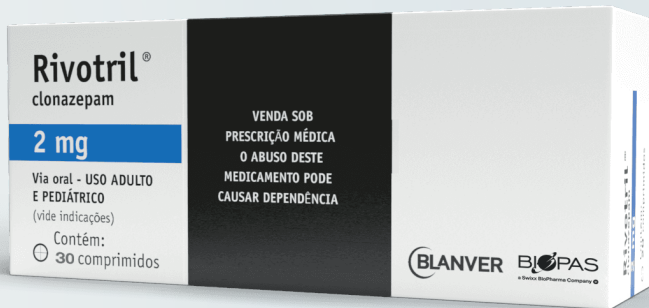
Rivotril® clonazepam¹

Distribuição exclusiva Biopas Brasil


Medicamento Referência desde 1974!

Ansiolítico e Anticonvulsivo¹

 70 anos de mercado²



 **Ampla indicação** (adultos e crianças)¹

 **Apresentação oral 2mg com 30 comprimidos e bissulcado**, proporcionando comodidade posológica.¹

RIVOTRIL® É UM MEDICAMENTO. DURANTE SEU USO, NÃO DIRIJA VEÍCULOS OU OPERE MÁQUINAS, POIS SUA AGILIDADE E ATENÇÃO PODEM ESTAR PREJUDICADAS.

BIOPAS

a Swiix BioPharma Company

BIOPAS é uma empresa biofarmacêutica que fornece **PRODUTOS ALTAMENTE INOVADORES e SERVIÇOS** de A-Z para atender às **NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS** para **PACIENTES** na América Latina

Conheça mais sobre a Biopas em:

www.biopasgroup.com

Presente em toda a AMÉRICA LATINA



Referência:

1. 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

2. Conforme registro de produto válido na ANVISA, consulta em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/tecnicos/2599200587573/> acessado em 25.05.2022

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.** **INDICAÇÕES:** indicado para tratar crises epiléticas e espasmos infantis (síndrome de West). Também é indicado para transtornos de ansiedade, ansiolítico em geral, distúrbio do pânico com ou sem medo de espaços abertos, fobia social (medo de situações como falar em público), transtornos do humor, transtorno afetivo bipolar (fases de depressão e mania); tratamento da mania, depressão maior associada à antidepressivos na depressão ansiosa e início do tratamento, síndromes psicóticas como acatisia (inquietação extrema, geralmente provocada por medicamentos psiquiátricos), 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 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 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 sistema nervoso, secundário ao problema no fígado. **RIVOTRIL® comprimidos e RIVOTRIL® gotas** são contraindicados para o tratamento de transtornos do pânico em pacientes com histórico médico de apneia 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 recebendo terapia apropriada. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** depressores do sistema nervoso central e álcool, medicamentos que agem no sistema nervoso: antidepressivos, medicamentos para dormir, alguns analgésicos, antipsicóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes, medicamentos para o estômago. Interações fármaco-alimento interações com alimentos não foram estabelecidas, porém 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 prejudicadas. **RIVOTRIL®** é um medicamento classificado como anticonvulsivante e ansiolítico, pertencente à lista B1 da portaria 344/98. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO. O ABUSO DESTA MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.** SAC 0800 591 9210

Material Aprovado em fevereiro de 2025. - AV-CHP-RIV-F60-2025-Vig.FEB2027-BR

BIOPAS
a Swiix BioPharma Company