

---

**Riscos da utilização de inibidores seletivos da  
recaptação de serotonina em crianças e adolescentes**  
**Risks of selective serotonin reuptake inhibitors in  
children and adolescents**

---

ANDREZA FABIANA BEGNAMI<sup>1</sup>  
FÁBIO LUIZ MIALHE<sup>2</sup>

**RESUMO:** A depressão infantil é uma patologia cada vez mais freqüente e deve ser tratada, pois pode causar sérios danos futuros além de comorbidades. O tratamento medicamentoso com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) é muito utilizado por apresentar os menores efeitos adversos em relação às outras classes de medicamentos. Esse trabalho se propõe a levantar os riscos da utilização dos ISRS para tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes e apontar o fármaco com menor toxicidade para esses casos. A metodologia utilizada baseou-se em revisão da literatura em base de dados científicos como o Medline e o Scielo, a partir da análise de estudos clínicos randomizados e metanálises. Verificou-se que alguns antidepressivos ISRS podem causar sérios efeitos adversos, sendo os mais relevantes às ideações e comportamentos suicidas. Dentre os ISRS, a Paroxetina continua sendo um objeto de discussões e contradições devido à eficácia e os riscos de incidências suicidas; a Fluvoxamina, o Escitalopram e a Venlafaxina apesar da eficácia necessitam de novos estudos devido a seu recente ingresso no mercado. Concluindo, a Fluoxetina e a Sertralina são os únicos antidepressivos ISRS que até o momento têm mostrado segurança terapêutica e com menor incidência de efeitos adversos, representando, portanto, os fármacos que apresentam

---

<sup>1</sup>Aluna de Doutorado do curso de Pós-graduação em Odontologia, área de concentração de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica da FOP-UNICAMP – Faculdade de Odontologia de Piracicaba-SP.

<sup>2</sup>Docente da disciplina de Educação para a Saúde E da disciplina de Ciências Sociais em Odontologia da FOP-UNICAMP – Av. Limeira 901, Bairro Areião, Cep 13414-903, Piracicaba-SP, e-mail: mialhe@fop.unicamp.br

menores riscos para as crianças e adolescentes.

**Palavras-chave:** Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina. Depressão. Toxicidade.

**ABSTRACT:** Depression involving the young population has increased significantly over the last decade. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), widely used as an anti-depressive agent, are known to cause less severe adverse effects when compared to other antidepressants. The aim of this study was to point out the risks and toxicity related to use of SSRIs to treat depression in children and teenagers. Data collection involved Web Search through Medline and Scielo as well as randomized controlled trials and meta-analysis. SSRIs were found to cause serious adverse effects, inducing patients to try suicide. Among the SSRI drugs, fluoxetine and sertraline are to date the only antidepressants with therapeutic efficacy, showing lower incidence of adverse effects, and, therefore, lower therapeutic risks for children and teenagers. Although fluvoxamine, escitalopram and venlafaxine were reported as efficient antidepressants, further studies are needed to investigate such activity since they are drugs recently available on the market.

**Key-words:** Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Depression. Toxicity.

## INTRODUÇÃO

Atualmente a depressão em crianças e adolescentes é considerada comum, debilitante, recorrente, envolvendo um alto grau de morbidade, mortalidade e conseqüentemente representando um sério problema de Saúde Pública (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Crianças e adolescentes deprimidos costumam apresentar altas taxas de comorbidade, transtornos de ansiedade e de conduta. Dentre vários sintomas o suicídio é o mais grave e torna-se cada vez mais presente no comportamento de crianças e principalmente adolescentes (COUTINHO et al., 2003).

Entre as opções de tratamento medicamentoso destacam-se os Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS) muito utilizado pelos médicos por apresentar os menores efeitos adversos em relação às outras classes de antidepressivos para esse público (GARLAND, 2004; LIMA, 2004).

Em recentes publicações essa classe de medicamento foi advertida pelo Food and Drug Administration (FDA) e pelo Comitê de Segurança de Medicamentos (CM) por causar possíveis ideações e comportamentos suicidas durante tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes (MEDICINES, 2006; FDA, 2004).

Considerando os relatos de baixa toxicidade dos ISRS e a recomendação recente do FDA sobre os riscos de uso destes agentes em crianças, esse trabalho se propõe a levantar os fármacos antidepressivos do grupo dos ISRS com menores incidências de riscos para utilização em crianças e adolescentes e apontar o fármaco com menor toxicidade para esses casos.

## **OBJETIVO**

Levantar, através de revisão da literatura em base de dados os riscos da utilização dos antidepressivos da classe do ISRS para tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes e apontar o fármaco com menor toxicidade para esses casos.

## **METODOLOGIA**

A metodologia utilizada baseou-se em revisão da literatura em base de dados científicos como o Medline e o Scielo, a partir da análise de estudos de revisão, ensaios clínicos controlados randomizados e metanálise nos idiomas, português, espanhol e inglês que avaliaram comparativamente o uso de ISRS em crianças e adolescentes e os riscos envolvidos na utilização destes medicamentos até 2007. Utilizaram-se os seguintes descritores isolados e/ou cruzados entre si: Depressão; ISRS; Inibidores seletivos de recaptção de serotonina; Crianças; Adolescentes; Fluoxetina; Citalopram; Paroxetina; Sertralina; Fluvoxamina, e Toxicidade.

Além disso, buscaram-se informações em livros de farmacologia, terapêutica e áreas afins com data de publicação a partir de 1998. Foram também selecionados textos selecionados na Web e inclusos na análise apenas aqueles que apresentavam o nome do autor e a referência bibliográfica da fonte desde que fossem também referentes a ensaios clínicos, revisões e metanálises.

## RESULTADOS

### **Depressão em crianças e adolescentes:**

Os transtornos depressivos constituem um grupo de doenças com crescente incidência na população geral e desde a década de 90 vem ocupando uma posição de destaque entre as patologias da saúde pública, sendo considerada a quarta doença com maior custo para tratamento. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2010 os transtornos depressivos só perderão o primeiro lugar para as doenças cardíacas graves e no ano de 2020 será a segunda moléstia que mais afetará os países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Um fenômeno que tem chamado a atenção de vários autores é a alta incidência de depressão acometendo crianças e adolescente originando um quadro clínico precoce. Apesar de inexistir uma definição consensual para a depressão infantil, pode-se afirmar que se trata de uma perturbação orgânica que envolve variáveis biológicas, psicológicas e sociais (FINDLING et al., 2002).

O interesse científico pelos transtornos depressivos em crianças começou há trinta anos atrás, pois até meados de 1970 se acreditava que a criança não poderia ser afetada por essa enfermidade por possuir uma estrutura de personalidade imatura e também não possuir problemas vivenciais. A existência da depressão em crianças e adolescentes foi oficialmente reconhecida a partir de 1975 pelo Instituto Nacional de Saúde Mental dos EUA (NIMH) e tem atraído um interesse crescente de pesquisadores (BAHLS, 2002).

A depressão é uma doença frequentemente caracterizada por episódios de longa duração, alta cronicidade, recaídas, recorrências, prejuízo psicossocial, físico e alta incidência de suicídio (ANGST, 1999). Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) os sintomas básicos de um episódio depressivo são os mesmos nas três faixas etárias, mas com sintomas característicos e específicos para cada idade (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

No entanto, conforme a classificação Internacional das doenças (CID-10) os transtornos depressivos são tratados de formas idênticas em todos os grupos etários (OMS, 1993).

Na criança com até sete anos de idade a manifestação clínica de depressão é representada por fadiga, ansiedade, fobia, agitação

psicomotora ou hiperatividade, irritabilidade, diminuição do apetite, alteração do sono e inexistência de ideação suicida.

Na faixa etária de 7 a 12 anos, o humor depressivo é verbalizado como tristeza, irritabilidade ou tédio, choro fácil, apatia, anedonia, baixo autoestima, insônia, isolamento, fobias e desejos de morrer. Enquanto no adolescente a depressão caracteriza-se por irritação, perda de energia, apatia, desinteresse, sentimentos de desesperança, retardo psicomotor, hipersonia, alteração do apetite e peso, isolamento, dificuldade de concentração e principalmente tentativas de suicídio (GOODYEAR, 1997).

Apesar de sua existência reconhecida, a depressão na criança e adolescente continua sendo um desafio para os profissionais que lidam com essa problemática principalmente quanto ao seu diagnóstico, pois enfrentam a resistência dos pais em reconhecer no filho um potencial depressivo, às dificuldades das próprias crianças em relatar espontaneamente seus sentimentos e à manifestação da sintomatologia depressiva que ocorre de forma distinta nas diferentes etapas do desenvolvimento infantil (BAHLS, 2002; ANGST, 1999; GOODYEAR, 1997).

Há mais de trinta e sete anos atrás os estudos de Rutter, Tizard e Whitmore (1970) já apontavam uma tendência depressiva em torno de 1% em crianças na faixa etária de 10 anos, no entanto na época seu trabalho não obteve muita repercussão (RUTTER et al., 1970).

Após dezesseis anos, Rutter (1986) retoma suas pesquisas e verifica que os quadros depressivos são muito mais prevalentes na adolescência do que na infância. Cicchetti e Toth (2000) e Goodyear (1997) confirmaram essas estatísticas de prevalência do transtorno depressivo em adolescentes entre 1,8% e 8,9% .

Nas últimas décadas os dados epidemiológicos têm demonstrado uma maior incidência de sintomas depressivos à medida que a idade aumenta, ou seja, ocorrendo uma prevalência durante a adolescência (10-15 anos) e uma redução na faixa etária de maior idade (16-17 anos). A predominância dos sintomas depressivos ocorre entre estudantes adolescentes principalmente no gênero feminino (72,3%) sobre o masculino (27,7%) e o surgimento dos primeiros sintomas clássicos ocorrem na idade dos 12 aos 15 anos de idade (FEIJÓ et al., 1997; ROBERTS et al., 1995).

Estudos norte-americanos relatam uma incidência da depressão de aproximadamente 0,9% em crianças de até 7 anos de idade, 1,9% em

crianças de 7 a 12 anos e 4,7% em adolescentes (KASHANI et al., 1987).

Na adolescência a relação depressão-suicídio é bastante significativa sendo que a grande maioria dos adolescentes suicidas (94%) já apresentava problemas psiquiátricos depressivos anteriormente (51%) colocando o suicídio juvenil entre um dos maiores responsáveis (entre as doenças cardiovasculares e câncer) por mortes de jovens na faixa etária de 15 a 19 anos. Os atos suicidas estão relacionados com crises depressivas agudas e acontecimentos marcantes na vida do adolescente como perdas, crises interpessoais com família ou amigos, fatores estressores psicossociais, abuso físico ou sexual, problemas legais ou disciplinares (VERSIANI et al., 1999).

Tanto no Brasil quanto em outros países os suicídios de crianças, adolescentes ou de adultos são raramente noticiados, pois os familiares os encobrem na tentativa de preservar a vítima e de proteger-se de uma dor maior, por conta desse infortúnio.

### **Os Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS):**

O uso de psicofármaco na infância e adolescência vem se tornando mais freqüente com a disponibilidade de novos medicamentos e o crescente conhecimento sobre diagnóstico de transtornos emocionais nessa faixa etária (RIDDLE, 1995).

A farmacocinética está relacionada com o processo biológico e suas interferências e alterações na concentração de fármacos nos tecidos e fluidos corporais, sendo que durante o crescimento da criança as mudanças que ocorrem na absorção, distribuição, metabolização e excreção dos medicamentos podem afetar o fornecimento deste aos tecidos-alvo.

Crianças e adolescentes possuem um metabolismo mais rápido pelo fígado e uma filtração glomerular aumentada, devido a esses fatores freqüentemente necessitam de doses mais altas por peso do que adultos para conseguir resultados terapêuticos e níveis séricos equivalentes (RIDDLE, 1995).

Na escolha de psicofármacos para crianças e adolescentes deve ser considerado a medicação-padrão para a idade com menor risco de causar efeitos colaterais sérios, a resposta prévia do paciente e a experiência do profissional com o fármaco prescrito. Em relação à posologia, inicia-se a terapêutica com doses baixas para abranger crianças e adolescentes que obtém respostas com pequenas concentrações e o aumento da dose pode ser flexível conforme variações individuais, até que alcance o limite

superior da dosagem recomendada ou ocorra uma diminuição satisfatória dos sintomas ou ainda a ocorrência de efeitos colaterais que impossibilitem o aumento da dose (GREEN, 2001). O tratamento medicamentoso é geralmente feito utilizando-se antidepressivos tricíclicos ou inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS).

Em 1988, surgiu uma nova classe de antidepressivos, contando inicialmente com a Fluoxetina e posteriormente com a Paroxetina, Sertralina e Citalopram. Essa nova classe de antidepressivo denominada de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) apresentou vantagens em relação aos antidepressivos convencionais por possuir tempo de meia-vida prolongado contribuindo assim para uma única administração diária, baixo risco de toxicidade, não promover aumento de peso, ausência de reações aos alimentos, menores incidências de efeitos colaterais (anticolinérgicos e cardiovasculares) e menor risco de letalidade com superdosagem. Todas essas alterações farmacocinéticas conferiram sucesso, comodidade e maior adesão dos pacientes submetidos a tratamento medicamentoso para depressão utilizando ISRS (GILMAN, 1996).

Os efeitos adversos mais frequentes dos ISRS são os distúrbios gastrointestinais: diarreia, vômitos, dispepsia e náuseas, com menor frequência: cefaléias, agitação, pânico, insônia, disfunção sexual, sintomas extrapiramidais (distonia, acatisia e tremores). A ingestão de altas doses (overdose) apresenta baixo risco de toxicidade sendo relativamente seguro em pacientes com forte potencial para uso excessivo de substâncias (IA et al., 2000).

#### **Antidepressivos Tricíclicos:**

O primeiro composto precursor dos antidepressivos tricíclicos foi sintetizado por Thiele e Holzinger em 1891. Os vários derivados desse composto apenas foram testados na década de 1940, como possíveis anti-histamínicos. Dentre esses composto, a Imipramina foi utilizada por Kuhn primeiramente como neuroléptico e apesar do insucesso nessa terapêutica foi observada a melhora acentuada dos sintomas depressivos dos pacientes esquisofrênicos. Perante melhora do quadro clínico secundário, a Imipramina passou a ser testada como antidepressivo. O resultado desse estudo foi apresentado no II Congresso Internacional de Psiquiatria, em 1957 na Suíça e posteriormente suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas foram bem estabelecidas. A descoberta da Imipramina diminuiu gradativamente a utilização da eletroconvulsoterapia (ECT),

hoje reservada essencialmente aos casos de depressão resistentes a farmacoterapia ou em casos de contra-indicação do tratamento medicamentoso. Dentre os Antidepressivos Tricíclicos destaca-se a Imipramina, Amitriptilina, Nortriptilina e Clomipramina que por muitos anos foram os psicofármacos mais utilizados na infância e adolescência no quadro de depressão, provocando efeitos adversos como: boca seca, sedação, visão turva, aumento do apetite e distúrbios gastrointestinais sendo necessário ao início do tratamento exames de eletrocardiograma, uréia, creatina, transaminases oxaloacética e pirúvica, além do monitoramento a cada seis meses. Devido ao período de latência de 15-30 dias, aos efeitos adversos em crianças e adolescentes e ao controle/prevenção durante toda a terapêutica, tornou-se evidente a necessidade do desenvolvimento de outra opção farmacológica que garantisse um fármaco mais tolerável, seguro e eficaz para essa patologia (GREEN, 2001).

E em 1988 surgem os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) que inicialmente supera todas as expectativas, mas que ainda requer cautela quando prescrito para crianças e adolescentes em longo prazo (GILMAN, 1996).

## DISCUSSÃO

Os resultados serão apresentados de forma comparativa através dos estudos realizados com os ISRS enfocando a eficácia e riscos no uso em crianças e adolescentes.

A tabela 1 mostra que o a Paroxetina continua sendo objeto de estudos, discussões e contradições entre autores sobre sua eficácia e risco de incidências suicidas. Alguns autores confirmam em seus estudos que pensamentos e tentativas de suicídios são mais freqüentes aos usuários de Paroxetina, sendo assim contra-indicam em crianças e adolescentes devido ao crescente risco de suicídios (WOOLTORTON, 2003; AURSNEs et al., 2005).

O uso da Paroxetina foi advertido desde 11 de junho de 2003 pela ANVISA/SNVS contra-indicando-a em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos, entretanto continuam os estudos testando-se doses menores que as convencionais (10 mg/d ou 12,5 mg/d ou ainda 25 mg/d), mas persistindo ainda a incidências de efeitos adversos (BRACONNIER et al., 2003; TRIVEDI, 2004).

O uso de Citalopram ocasionou uma diminuição significativa nos



sintomas depressivos após 6 a 8 semanas de uso (SHIRAZI; ALAGHBAND-RAD, 2005; WAGNER et al., 2004), no entanto a sua efetividade terapêutica ainda é desconhecida (tabela 2).

O Escitalopram, um novo ISRS demonstrou-se mais eficaz que o Citalopram, no entanto houve ocorrência de uma tentativa de suicídio, assim a sua efetividade e toxicidade continuam sendo investigadas e analisadas (tabela 3).

A tabela 4 demonstra que o uso de Fluoxetina diminuiu os sintomas depressivos comparada ao placebo após oito semanas, sem relatos de efeitos adversos significantes para a dose fixa de 20 mg/d (EMSLIE et al., 1997).

March et al. (2004) verificaram a melhora dos sintomas depressivos, quando associada à terapia cognitiva, mostrando-se favorável.

Com a dosagem de 10-60 mg/d foi relatado melhora clínica e sem incidência suicida sendo considerada esta dosagem bem toleradas e segura para crianças e adolescentes (EMSLIE et al., 2004; NILSOON, 2004).

Devido ao menor índice de efeitos colaterais, melhora dos sintomas depressivos e ausência de tentativas e pensamentos suicidas, a Fluoxetina é considerada pelos autores entre os ISRS a mais indicada para crianças e adolescentes.

A Sertralina, conforme demonstrado na tabela 5 é bem tolerada em doses de 50/ 200 mg/dia em tratamentos de 5 á 24 semanas apresentando redução dos sintomas depressivos (ALDERMAM, 1996; KOCHMAN et al., 1997), além disso também se demonstrou segura quando ingerida em altas doses de 117 á 727 mg/d, em casos de overdoses (SCHIWARTZ, ANDERSON, 1996; KOCHMAN et al., 1997). Foram realizados questionários de satisfação do tratamento depressivo em adolescentes submetidos à terapia medicamentosa com Sertralina associada à terapia cognitiva resultando em um alto grau de satisfação dos pacientes, concluindo que a satisfação do paciente favorece a adesão ao tratamento e consequentemente na eficácia da terapêutica.

A Sertralina juntamente com a Fluoxetina são os únicos medicamentos que tem demonstrado significância superior ao placebo em testes clínico duplo-cego controlado, e com menores incidências de efeitos colaterais, toxicidades e tendências suicidas, sendo assim os ISRS mais seguros e preferencial para essa população em estudo (ALDERMAN, 1996; DUDLEY, 2005).

**TABELA 1.** Trabalhos sobre Paroxetina, selecionados conforme critério nas bases PUBMED e LILACS.

Referência	Amostras	Resultados
Findling et al., 2002	n= 30 6-17 anos Doses 10-20 mg/dia Durante 8 semanas	Bem tolerada e eficaz em redução de sintomas depressivos. A dose 10mg/dia é eficaz para crianças e adolescentes, e 20mg para pacientes não responsivos a dose menor.
Braconnier et al., 2003	n= 121 adolescentes 12-20 anos Paroxetina 20-40mg (n=63) Clomipramina 75-150mg (n=58) Durante 8 semanas	Efeitos colaterais e reações adversas são mais freqüentes com Clomipramina. Ambos exibiram uma eficácia similar em adolescentes depressivos, mas sendo necessário maior controle dos efeitos adversos da Clomipramina. ISRS preferencial a esse grupo etário.
ANVISA, 2003	Comunicado SNVS/ANVISA sobre o aumento de incidência de comportamento suicida em crianças e adolescentes com idade abaixo de 18 anos.	Proíbe o uso de Paroxetina em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos no tratamento antidepressivo.
Wooltorton, 2003	n=378 com Paroxetina n= 285 com placebo 5,3% de 378 → episódios suicidas (pensamentos e tentativas) 2,8% de 285 → episódios suicidas (pensamentos e tentativas)	Os pensamentos suicidas, as tentativas de suicídios e auto-flagelo são mais freqüentes aos usuários de Paroxetina. Paroxetina é contra-indicada para pacientes menores de 18 anos, devido aos riscos de suicídios.
Trivedi et al., 2004	447 adultos idade maior que 18 anos Paroxetina 12,5mg/d (n=156) Paroxetina 25mg/d (n=154) Placebo( n=149) Durante 8 semanas	As doses de 12,5 e 25mg/d, menores que as doses convencionais prescritas por profissionais da saúde apresentaram significantes efeitos antidepressivos.
Aursnes et al., 2005	Levantamento randomizado com 16 estudos envolvendo Paroxetina e Placebo.	Recomendações de restrição ao uso de Paroxetina para crianças e adolescentes devido ao crescente risco de suicídios.

**TABELA 2.** Trabalhos sobre Citalopram, selecionados conforme critério nas bases PUBMED e LILACS.

Referência	Amostras	Resultados
Shirazi & Alaghband-rad, 2005	n=30 crianças/adolescentes 8-17 anos Doses 10-40 mg/dia, durante 6 semanas	Eficiente no tratamento de depressão infantil.
Wagner et al., 2004	n= 174 crianças 7-11 anos Doses 20-40 mg/dia, Durante 8 semanas	Eficiente e seguro, reduzindo os sintomas depressivos. Reações Adversas: rinite, náuseas e dores abdominais.

**TABELA 3.** Trabalhos sobre Escitalopram, selecionados conforme critério nas bases PUBMED e LILACS.

Referência	Amostras	Resultados
Azorin et al., 2004	n.total=506 Escitalopram n= 169 Citalopram n= 171 Placebo n= 166	O novo ISRS revelou-se mais eficaz no tratamento que Citalopram. Menor tempo de latência e maior magnitude dos efeitos antidepressivos.
Wagner et al., 2006	n= 264 (crianças e adolescentes) 6-17 anos Dose 10-2- mg/d (n=131) Placebo ( n=133) Durante 8 semanas	Ocorrência de uma tentativa de suicídio com Escitalopram e duas tentativas com pacientes tratamento placebo. Bem tolerado nessa faixa etária, entanto sem diferença significante.

**TABELA 4.** Trabalhos sobre Fluoxetina, selecionados conforme critério nas bases PUBMED e LILACS.

Referência	AMOSTRA	RESULTADO
Emslie et al., 1997	n= 96 crianças/adolescentes 7-17 anos Dose fixa 20 mg/d (n=48) Placebo (n=48) Durante 8 semanas	Pacientes responderam melhor ao tratamento com fluoxetina. Eficaz comparada com placebo.
March et al., 2004	n=439 crianças/adolescentes 12-17 anos Dose 10-40 mg/d Dose 10-40 mg/d associada a Terapia Cognitiva Terapia Cognitiva Durante 20 semanas	Tratamento somente com fluoxetina mostrou-se superior ao placebo e á terapia cognitiva. A combinação de fluoxetina com terapia cognitiva mostrou-se favorável com redução dos sintomas depressivos.
Emslie et al., 2004	n= 40 crianças/adolescentes Doses 20-60 mg/d Durante 51 semanas	Doses bem toleradas e prolongam a reincidência de sintomas depressivos.
Nilsoon, 2004	n= 96 crianças/adolescentes 9-17 anos Dose fixa 10-60mg/d (n=49) Placebo (n=47) Durante 19 semanas	Não houve relatos suicidas no grupo tratado e no grupo placebo. A dose é segura e bem tolerada em crianças e adolescentes.

**TABELA 5.** Trabalhos sobre Sertralina, selecionados conforme critério nas bases PUBMED e LILACS.

Referência	Amostra	Resultado
Alderman, 1996	n= 61 (crianças e adolescentes) 6-17 anos Doses 50/ 200 mg/d Durante 5 semanas	Reações adversas: desconforto TGI. Bem tolerada nessa dose. Farmacocinética é similar aos valores em adultos.
Kochman et al., 1997	n= 14 (crianças e adolescentes) 9-14 anos Doses 50mg/d Durante 12 semanas	Reações Adversas: cefaléia Bem tolerada e boa eficácia nas reduções de sintomas depressivos.
Schwartz, 1996	52 casos de overdose 13,8 a 19,8 anos Doses ingestão 727 -686 mg Dose ingestão 117 – 108 mg (crianças menores 12 anos)	Overdose resulta em pequena toxicidade: letargia e estimulação SNC. Mais segura que Antidepressivos Tricíclicos.
Kochman et al., 1997b	01 caso de overdose Tentativa de suicídio 13 anos Ingestão 1400mg	Reações Adversas: suave estimulação SNC, suaves vertigens, náuseas, desconforto TGI. Totalmente segura quando ingerida em largas doses.
Rynn, 2003	n= 221 n=107 crianças ( 6-11 anos) n=114 adolescentes (12-18 anos) Dose 50/200 mg/d Durante 24 semanas	Reações Adversas: cefaléia, náuseas e insônia. Efetiva na redução dos sintomas depressivos nessa faixa etária. Bem tolerada.
Wagner et al., 2004	n= 376 (crianças e adolescentes) 6-17 anos Dose 50/200 mg/d (n=189) Placebo n=187 Durante 10 semanas	Efeitos adversos são doses limitantes: insônia, diarreia, vômitos, agitação. Doses baixas são seguras e bem toleradas durante curto período de tratamento.
Dudley, 2005	Questionário de Satisfação do Tratamento Depressivo no Adolescente. Terapia cognitiva Terapia com Sertralina Terapia Combinada	Alto grau de satisfação dos pacientes com a terapia medicamentosa com Sertralina. Na eficácia de um tratamento deve-se incluir o grau de satisfação do paciente.

## CONCLUSÃO

Apesar do progresso da indústria farmacêutica e da terapêutica medicamentosa a psicofarmacologia da criança e adolescente continua sendo uma área com muitas incógnitas.

Os parâmetros utilizados para diagnosticar, prescrever, determinar a duração e manutenção do tratamento entre outros fatores terapêuticos continuam sendo baseados no tratamento com pacientes adultos, no entanto os quadros de depressão nesses três grupos etários possuem diferenças fisiológicas e comportamentais.

No tratamento medicamentoso com ISRS para depressão em crianças e adolescentes, a Fluoxetina e a Sertralina são os únicos medicamentos antidepressivos que tem demonstrado significância

superior ao placebo em testes clínicos duplo-cego controlado e com menor incidência de efeitos adversos, sendo, portanto os fármacos que apresentam menores riscos para esse público.

A Paroxetina continua sendo um objeto de discussões e contradições sobre sua eficácia e risco de incidências suicidas. O ISRS, Escitalopram demonstrou-se superior ao placebo em testes controlados duplo-cego reduzindo os sintomas depressivo em crianças e adolescentes e sem incidência de efeitos adversos, no entanto necessita de estudos a longo prazo devido a seu recente ingresso no mercado.

A associação entre uso de ISRS e suicídios e suas dimensões ainda são fatores controversos e os estudos clínicos atuais são insuficientes para a determinação taxativa dessa associação devido ao tamanho reduzido das amostras e diferenças de metodologia entre outras limitações.

No entanto é aconselhável que haja cautela sobre a prescrição de ISRS em crianças e adolescentes enquanto não sejam realizados ensaios clínicos em longo prazo para comprovar a sua eficácia, toxicidade, reações adversas e os benefícios no tratamento a longo prazo de depressão em crianças e adolescentes.

## REFERÊNCIAS

- ALDERMAN, J. et al. Sertraline treatment in children and adolescents: tolerability, efficacy and pharmacokinetics. **Eur Neuropsychopharmacol**, v.6, p.11, 1996.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV**. 4. ed. Washington: American Psychiatric Association, 1994.
- ANGST, J. The epidemiology of depression. **Psychopharmacology**, v.106, p.71-4, 1999.
- AURSNES, I. et al. Suicide attempts in clinical trials with paroxetine randomized against placebo. **BMC Med**, v.3, p.14, 2005.
- AZORIN, J.M. et al. Escitalopram is more effective than Citalopram for the treatment of severe major depressive disorder. **Encephale**, v.30, n.4, p.158-66, 2004.
- BAHLS, S.C. Aspectos clínicos da depressão em crianças e adolescentes. **J Pediatr**, v.78, n.5, p.359-66, 2002.
- BRACONNIER, A.; COENT, R.L.; COHEN, D. Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind randomized, multicenter trial. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.42, n.1, p.22-9, 2003.
- CICCHETI, D.; TOTH, S. Developmental psychopathology and disorders of affect. In: CICCHETI, D.; COHEN, D. (Ed.) **Developmental psychopathology: risk, disorder and adaptation**. New York: John Willy & Sons, 2000. v.2
- COUTINHO, M.P.L. et al. Depressão, um sofrimento sem fronteira: representações sociais entre crianças e idosos. **PsicoUSF**, v.8, n.2, p.183-92, 2003.

- DUDLEY, A.L. et al. Investigation of consumer satisfaction with cognitive-behaviour therapy and sertraline in the treatment of adolescent depression. **Aust N Z J Psychiatry**, v.39, n.6, p.500-6, 2005.
- EMSLIE, G.J. et al. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in depressed children and adolescents. **Biol Psychiatry**, v.42, p.213S, 1997.
- EMSLIE, G.J. et al. Fluoxetine Treatment for Prevention of Relapse of Depression in Children and Adolescents: A Double –Blind, Placebo-Controlled Study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.43, p.1397-405, 2004.
- FEIJÓ, R.B. et al. Mental health screening by self-report questionnaire among community adolescents in southern Brazil. **J Adolesc Health**, v.20, n.3, p.232-7, 1997.
- FINDLING, R.L. et al. An open-label dosing study of paroxetine in depressed children and adolescents. **Curr Ther Res**, v.63, n.9, p.588-601, 2002.
- FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Suicidality in pediatric clinical trials with paroxetine and other antidepressant groups: Follow-up to 09-04-03 consult. FDA, 2004.
- GARLAND, E.J. Facing the evidence: antidepressant treatment in children and adolescents. **CMAJ**, v.170, n.4 p.489-91, 2004.
- GILMAN, A.G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 1996. p.314-35
- GOODYEAR, I.M. Physical symptoms and depressive disorder in childhood and adolescence. **J Psychosom Res**, v.41, n.5, p.405-8, 1997.
- GREEN, W.H. **Child and adolescents clinical psychopharmacology**. 3. ed. New York: Barnes & Nobles, 2001.
- IA, L.F.; CURATOLO, E.; FRIEDRICH, S. Transtornos afetivos. **Rev Bras Psiquiatr**, v.22, Suplemento 2, p.24-7, 2000.
- KASHANI, J.H. et al. Depression, depressive symptoms, and depressed mood among a community sample of adolescents. **Am J Psychiatry**, v.144, n.7, p.931-4, 1987.
- KOCHMAN, F.; DUCROCQ, F.; PARQUET, J. An open study of sertraline in major depressive disorder in children and adolescents. **Biol Psychiatry**, v.42, Supplement 1, p.279S, 1997.
- KOCHMAN, F. et al. Safety of sertraline in overdose in a 13 years old adolescent-comparative toxicity study of antidepressants among children and adolescents. **Eur Neuropsychopharmacol**, v.7, p.S155, 1997.
- LIMA, D. Depressão e doença bipolar na infância e adolescência. **J Pediatr**, v.80, Suplemento 2, p.S11-S20, 2004.
- MARCH, J. et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) randomized controlled trial. **JAMA**, v.292, n.7, p.861-3, 2004.
- MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY (MHRA). **Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) – overview of regulatory status and CSM advice relating to major depressive disorder (MDD) in children and adolescents**: Summary of clinical trials. Disponível em: <<http://www.mhra.gov.uk>>. Acesso em: 12 dez. 2006.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SB Brasil**. Disponível em: <<http://www.saude.pr.gov.br>>. Acesso em: 12 dez. 2006.

- NILSOON, M. et al. Safety of subchronic treatment with fluoxetine for major depressive disorder in children and adolescents. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v.14, n.3, p.412-7, 2004.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
- RIDDLE, M.A. Farmacocinética nas crianças e nos adolescentes. In: LEWIS M. **Tratado de psiquiatria da infância e adolescência**. Tradução: Irineo C.S. Ortiz. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
- ROBERTS, R.E.; LEWINSOHN, P.M.; SEELEY, J.R. Symptoms of DSM-III-R Major Depression in Adolescence: Evidence from an Epidemiological Survey. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.34, n.12, p.1608-17, 1995.
- RUTTER, M. The developmental psychopathology of depression. Issues and perspectives. In: RUTTER, M.; IZARD, C.E.; READ, P.B. (Ed.) **Depression in young people**. New York: Guilford Press, 1986.
- RUTTER, M.; TIZARD, K.; WHITMORE, K. **Education health and behaviour**. New York: Robert E. Krieger Publishing, 1970.
- RYNN, M. et al. Long-term sertraline treatment in children and adolescents with major depressive disorder. **Eur Neuropsychopharmacol**, v.13, p.S226, 2003.
- SCHWARTZ, W.K.; ANDERSON, B. Analysis of sertraline only overdoses. **Am J Emerg Med**, v.14, p.456-8, 1996.
- SHIRAZI, E.; ALAGHBAND-RAD, J. An open trial of citalopram in children and adolescents with depression. **J Child Adolesc Psychopharmacol**, v.15, n.2, p.233-9, 2005.
- TRIVEDI, M.H. et al. Effectiveness of low doses of paroxetine controlled release in the treatment of major depressive disorder. **J Clin Psychiatry**, v.65, n.10, p.1356-64, 2004.
- VERSIANI, M.; REIS, R.; FIGUEIRA, I. Diagnóstico do transtorno depressivo na infância e adolescência. **J Bras Psiquiatr**, v.49, n.10/12, p.367-82, 1999.
- WAGNER, K.D. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Escitalopram in the treatment of pediatric depression. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.45, n.3, p.280-8, 2006.
- WAGNER, K.D. et al. A randomized, placebo-controlled trial of citalopram for the treatment of major depression in children and adolescents. **Am J Psychiatry**, v.161, n.6, p.1079-83, 2004.
- WOOLTORTON, E. Paroxetine (Paxil, Seroxat): Increased risk of suicide in pediatric patients. **CMAJ**, v.169, n.5, p.446, 2003.

Enviado em: julho de 2008.

Revisado e Aceito: novembro de 2008.

