

## Depressão na infância: peculiaridades no diagnóstico e tratamento farmacológico

### Depression in childhood: peculiarities in diagnosis and pharmacological treatment

Eliana Curatolo e Heloísa Brasil

#### Resumo

A depressão na infância e adolescência é uma condição grave, associada com uma considerável morbidade e mortalidade. O clínico deve estar preparado para reconhecer diversas formas de apresentação da depressão nesta faixa etária. É essencial identificar medicações eficazes e seguras para o tratamento da depressão infantil. Atualmente poucos agentes antidepressivos se mostraram significativamente superiores ao placebo nos poucos ensaios clínicos randomizados existentes. O texto que se segue pretende abordar alguns aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento da depressão na criança através do debate entre dois *experts* em psiquiatria da infância e adolescência. Algumas recomendações sobre o tratamento farmacológico e sobre o risco de comportamentos/ideação suicida e o uso de antidepressivos serão também abordados.

**Palavras-chave:** Depressão, diagnóstico, antidepressivos, crianças, adolescentes.

#### Abstract

Depression in the child and adolescent is a serious condition associated with a high morbidity and mortality. The health professional must be able to identify several forms depressive disorders in this age group. Pharmacotherapy is an important part of pediatric depression treatment and is considered a therapeutic strategy in association with psychotherapy. It is essential to identify safe and effective medications for the treatment of this disorder in youths. Only some antidepressants have been shown significantly superior to placebo in very few available randomized controlled trials. This article with two experts in child psychiatry aims to discuss some diagnostic and treatment issues with potential interest for health professionals. Some recommendations regarding pharmacological treatment and the risk of suicidality with the use of antidepressants will be discussed also.

**Keywords:** Depression, diagnosis, antidepressants, child, adolescents.

#### Introdução

A depressão maior é um transtorno psiquiátrico grave em crianças e adolescentes e exerce um impacto negativo no funcionamento social, escolar e familiar desse grupo. Jovens com depressão têm um risco aumentado de suicídio (Birmaher, 2002). A depressão nas crianças e nos adolescentes pode ter uma continuidade, com depressão ou outra morbidade psiquiátrica na vida adulta (Harrington, 2000). Tendo em vista a morbidade e a mortalidade da depressão na infância, é importante que ela seja prontamente reconhecida e tratada. Para isso, um conjunto de peculiaridades e especificidades em relação a diagnóstico e tratamento nessa faixa etária deve ser levado em conta. Por exemplo, vários sintomas depressivos podem ter outras apresentações nas crianças (Birmaher, 2002), e o exame do estado mental pode necessitar de certas adaptações (McClellan, 2004). Embora a farmacoterapia seja um dos pilares do tratamento da depressão, várias questões sobre a utilização de agentes antidepressivos nessa faixa etária permanecem ainda sem respostas definitivas e são fontes de intensos debates (Wagner, 2005). O texto que se segue pretende abordar alguns aspectos relacionados ao diagnóstico e ao tratamento da depressão na criança que tenham relevância para os profissionais de saúde.

#### Depressão na infância – continuidade com depressão do adulto

Formas de melancolia em crianças já eram descritas na segunda metade do século XIX (Parry-Jones, 1995). Entretanto, foi

Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (Brasil H)

Serviço de Psiquiatria Infantil do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) (Curatolo E)

Esta conferência clínica foi apresentada no Centro de Estudos do Instituto de Psiquiatria da UFRJ em 8 de junho de 2005.

Recebido  
04-08-05  
Aprovado  
09-09-05

**Correspondência para:** Heloísa Brasil

Rua Visconde de Pirajá, 303/802 – Ipanema – 22410-001 – Rio de Janeiro-RJ

e-mail: helbra@prolink.com.br

nos anos 60 do século passado que relatos isolados ou de grupo de casos, com ênfase nas especificidades das manifestações precoces dos quadros depressivos, passaram a ser mais frequentes. O final dos anos 1970, como observa Dugas (1985), marca uma forte tendência na literatura psiquiátrica da época em buscar na sintomatologia depressiva da criança o que ela tem de comum com a do adulto, enquanto o que interessava anteriormente eram justamente as suas diferenças. Essa tendência se concretizou com o advento da terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos mentais (DSM-III) e suas sucessivas edições. Os mesmos critérios e diretrizes passaram a ser utilizados para diagnosticar o transtorno depressivo nas diferentes etapas da vida, com poucas modificações para o seu início em idade precoce. O fato de usar um mesmo conjunto de critérios nos faz pensar que se trata de um mesmo transtorno nas diferentes idades, com continuidade ao longo da vida.

No entanto, alguns estudos epidemiológicos longitudinais, neurobiológicos e familiares sugerem haver diferenças entre a depressão no pré e no pós-púbere (Harrington, 2000). Estudos prospectivos com crianças e adolescentes com diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM) sugerem que a depressão do adolescente apresenta maior continuidade temporal com a depressão do adulto, o que não ocorreria com a depressão do pré-púbere (Harrington *et al.*, 1990; Harrington, 2000; Weissman *et al.*, 1999). Essas diferenças parecem ter implicações na evolução do quadro e, possivelmente, nos resultados do tratamento farmacológico (Cheung *et al.*, 2005).

Em 1998, a Associação Americana de Psicopatologia (APPA) patrocinou um encontro cujo tema foi o início na infância dos transtornos psiquiátricos do adulto. Nesse encontro, em uma conferência denominada Depressão na Infância: é o mesmo transtorno?, Harrington (2000) fez a seguinte observação: "Se a depressão do pré-púbere não é o mesmo transtorno depressivo do adulto, então o que muito de nós temos estudado nesses últimos vinte anos?" A indagação é coerente com a observação de Kendell (1975) de que não é a presença de um sintoma em particular, mas sobretudo o padrão geral da sintomatologia, assim como a sua evolução no tempo, que distinguiria uma categoria nosológica de outra.

A depressão do pré-púbere parece estar mais comumente associada a privações afetivas, circunstâncias familiares adversas e estressores psicossociais (Harrington *et al.*, 1990; Harrington, 2000). Sua evolução comporta uma gama enorme de possibilidades. Por outro lado, estudos de seguimento do TDM de início na pré-adolescência sugerem que a recorrência do transtorno ainda na infância e sua continuidade na vida adulta estão associadas a uma maior carga familiar para depressão (Weissman *et al.*, 1999; Wickramaratne, 2000; Rice *et al.*, 2002). O mesmo foi observado em estudos retrospectivos com adultos deprimidos, ou seja, pacientes com início do transtorno depressivo em idade precoce apresentaram uma carga familiar aumentada para depressão (Rice *et al.*, 2002). Esses resultados fazem supor que entre as crianças pré-púberes deprimidas pode existir um subgrupo com maior vulnerabilidade para transtornos depressivos na idade adulta. Essas crianças não seriam justamente as mais responsivas ao tratamento farmacológico?

Numa recente e extensa revisão sobre a eficácia e a segurança de antidepressivos em crianças e adolescentes Cheung *et al.* (2005) sugerem que os clínicos deveriam ser mais prudentes ao interpretar os resultados dos ensaios clínicos nessa população,

pois ainda não se pode dizer que exista um consenso definitivo. Os autores consideram preliminares os resultados da revisão, embora já apontem resultados favoráveis e mais robustos na subpopulação de adolescentes. Eles ressaltam que a falha em provar a eficácia não é uma prova de falta de eficácia de um agente terapêutico. Entre os inúmeros fatores que poderiam estar afetando a resposta ao tratamento, podemos incluir várias características inerentes aos ensaios clínicos, tais como o local de realização, a população avaliada, o desenho escolhido para o estudo e as medidas primárias de eficácia.

## **Epidemiologia da depressão na criança**

A prevalência de TDM na população geral apresenta-se em torno de 2% (1%-3%) em pré-púberes e de 6% em adolescentes (Fleming e Offord, 1990), e a distribuição por sexo apresenta uma ordem crescente conforme a faixa etária, com taxa igual em ambos os sexos, ou ligeiramente maior para o sexo masculino até a adolescência quando se torna mais frequente em mulheres. No Brasil, Fleitlich-Bilyk *et al.* (Fleitlich-Bilyk e Goodman, 2004) encontraram uma prevalência de 1% de transtornos depressivos em uma amostra de 1.251 estudantes de 7 a 14 anos na cidade de Taubaté. Estudos epidemiológicos com amostras clínicas e de comunidade, avaliando crianças e adolescentes com depressão, revelam grande associação com problemas educacionais, de relacionamento com colegas, auto-imagem negativa, uso de substâncias e hospitalização psiquiátrica (Fleming e Offord, 1990). Estudos de autópsia psicológica revelam que a depressão, quando comparada com outros tipos de transtornos psiquiátricos, é um fator de risco importante para suicídio em pacientes adolescentes e adultos. Segundo recente levantamento realizado em 90 dos 130 países membros da Organização Mundial da Saúde (OMS), o suicídio é a terceira causa de morte em adolescentes entre 15 e 19 anos. No sexo masculino (9,5%) só é precedido por mortes em assalto e por meios de transportes e outros acidentes, e no feminino (8,2%) é precedido por morte decorrente de neoplasmas e por meios de transportes e outros acidentes (Wasserman *et al.*, 2005).

## **Como se apresenta a depressão na criança?**

A expressão clínica da depressão infantil pode passar despercebida ou ser confundida com uma fase de temperamento difícil ou retraído da criança. Muitas vezes o comportamento da criança é alvo de críticas ou até mesmo punições. As condutas de oposição, a hostilidade, a instabilidade de humor, as crises de raiva são comuns e muitas vezes são as manifestações centrais do quadro clínico. Esses afetos negativos podem ser desencadeados por motivos fúteis. A identificação tanto psíquica quanto motora está presente, mas nem sempre é muito evidente. A ação e a expressão estão alteradas, inibidas, e suas repercussões são notadas na indiferença, no desinteresse tanto por atividades habituais de rotina, como atividades escolares e brincadeiras. A criança geralmente se isola e evita o contato. A comunicação verbal e/ou não-verbal fica comprometida e as respostas podem ser lentificadas e breves. A mímica é pobre e pouco expressiva. Muitas vezes o que se vê é uma perda do entusiasmo e as atividades ficam sendo feitas

mecanicamente, apenas por obrigação. O rendimento escolar também diminui, tanto pelo desinteresse quanto pela falta de concentração e por dificuldades de raciocínio. Quanto às queixas físicas, a alimentação e o sono podem estar alterados. As crianças tendem a expressar a sensação de mal-estar através de queixas somáticas. Os casos mais graves podem cursar com sintomas delirantes e alucinatórios.

## **Tratamento farmacológico da depressão na criança**

A farmacoterapia é uma parte importante do tratamento da depressão na criança e no adolescente. Ela deve fazer parte de uma estratégia terapêutica mais ampla pautada em uma exaustiva avaliação psiquiátrica da criança. É questionável iniciar um tratamento sem antes formular uma compreensão o mais clara possível do quadro clínico. É importante obter dados sobre o comportamento da criança em casa e na escola. Isso auxiliará o clínico a instituir o tratamento mais apropriado (Green, 2001). As diversas formas de psicoterapia e a orientação para pais e professores são também partes fundamentais do tratamento.

O tratamento deve ser precedido por uma avaliação médica detalhada a fim de afastar possíveis causas orgânicas para o aparecimento dos sintomas. A avaliação clínica tem por objetivo afastar outras enfermidades e traçar um perfil laboratorial inicial que servirá de base para futuros exames periódicos de controle. Entre os exames recomendados podemos citar o hemograma completo, a avaliação das funções tireoidiana, hepática e renal e o eletrocardiograma (McClellan e Werry, 2004).

A escolha da medicação deve ser individualizada (Lee *et al.*, 2000). A opção por um agente terapêutico deve estar baseada no perfil dos sintomas, no diagnóstico, e nas co-morbidades associadas. Outros fatores que também podem influenciar são a idade, as condições de saúde geral da criança e o uso concomitante de outros medicamentos. É importante que o clínico discuta o tipo de medicação a ser iniciada, assim como outras intervenções psicoterápicas, com o consentimento dos pais ou responsáveis pela criança. É também muito importante envolver a criança ou o adolescente nesse processo. Conforme a criança ou o adolescente tornam-se mais velhos eles podem se envolver cada vez mais nas decisões relativas ao tratamento. Para escolher uma determinada medicação devem-se considerar os agentes com os quais a criança já apresentou uma boa resposta no passado. Devem-se frequentemente abordar os preconceitos e as preocupações de familiares, professores e da comunidade em relação ao uso de medicação psiquiátrica em crianças (Carlson, 2002).

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) atualmente são considerados os agentes de primeira escolha no tratamento da depressão na criança. Esses agentes são prescritos com mais frequência em virtude de sua eficácia comprovada nessa população, assim como pelo seu perfil mais favorável de efeitos adversos. São considerados seguros, particularmente em relação aos riscos reduzidos de cardiotoxicidade e letalidade em caso de superdosagem, quando comparados com os antidepressivos tricíclicos. Os efeitos colaterais dos ISRSs mais observados nos estudos clínicos são gastrointestinais (náuseas, vômitos, etc.), cefaléia, agitação, irritabilidade e insônia. Deve-se

ter cautela ao usar os ISRSs porque podem causar virada maníaca em portadores de transtorno do humor bipolar (TB), principalmente em filhos de pais com TB.

Entre os ISRSs a fluoxetina é o único agente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para uso na depressão em crianças a partir dos 8 anos de idade. É considerada a medicação de primeira escolha para tratar crianças e adolescentes com depressão por sua eficácia e sua segurança comprovadas (Wong, 2004). Existem atualmente três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo com a fluoxetina que demonstraram a superioridade desse agente no tratamento da depressão em crianças e adolescentes. Numa dessas investigações Emslie *et al.* (Emslie, 2002) realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo com a fluoxetina usada na dose de 20mg/dia. Foram avaliadas 122 crianças e 97 adolescentes portadores de TDM. Os pacientes foram avaliados com a escala de depressão para crianças (Children's Depression Rating Scale-Revised [CDRS-R]) e os autores reportaram que a fluoxetina foi significativamente mais efetiva do que o placebo. A estratégia de intervenção combinada de fluoxetina e psicoterapia foi investigada por March *et al.* (March, 2004) em um ensaio clínico randomizado com 439 crianças e adolescentes portadores de TDM (DSM IV). Os pacientes, com idades variando entre 12 e 17 anos, foram divididos em quatro grupos: fluoxetina, placebo, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e fluoxetina associada à TCC. Os autores reportaram que o grupo que recebeu a fluoxetina combinada com TCC apresentou uma resposta significativamente superior quando avaliado pela CDRS-R. Na prática clínica recomenda-se sempre iniciar a fluoxetina com doses baixas, entre 5 e 10mg/dia, com aumento lento e progressivo até a dose adequada. Deve-se esperar de oito a 12 semanas antes de considerar que houve falha de resposta (Ryan, 2002).

A sertralina é outro agente ISRS que demonstrou eficácia na depressão de crianças; embora ainda não seja aprovada com essa indicação, já se encontra aprovada pela FDA para crianças com transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). A eficácia da sertralina em crianças foi avaliada por Wagner *et al.* (2003) em dois ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, envolvendo 376 crianças e adolescentes portadores de depressão maior. A sertralina foi usada em doses entre 50 e 200mg/dia por dez semanas. Os autores reportaram que a sertralina foi significativamente superior ao placebo na melhora dos sintomas depressivos avaliados pela CDRS-R. Em um artigo de revisão, Wong *et al.* (2004) sugeriram que a sertralina deveria ser considerada a medicação de segunda escolha para tratar crianças e adolescentes com depressão, em doses entre 25 e 200mg/dia.

O citalopram é um outro agente ISRS que tem sido usado em crianças e adolescentes com depressão maior, porém sua base de evidências ainda é frágil. Existem dois ensaios randomizados controlados com placebo em pacientes com depressão nessa faixa etária: um com resultado positivo e outro, negativo (Cheung, 2005; Wagner, 2005).

Estudos controlados com outros agentes antidepressivos como a paroxetina, o escitalopram, a venlafaxina, a mirtazapina e a nefazodona não conseguiram demonstrar que essas medicações são mais eficazes do que o placebo na depressão em crianças e adolescentes (Wagner, 2005). Entretanto, no caso da

venlafaxina um estudo analisando os resultados dos estudos individuais de forma combinada (*pooled-analysis*) posteriormente conseguiu evidenciar a superioridade desse agente em relação ao placebo no subgrupo dos adolescentes (Cheung *et al.*, 2005). Por fim, com relação aos agentes antidepressivos tricíclicos (ADTs), o resultado de metanálises dos estudos controlados (Hazell, 1995, 2002) apontam que esses agentes não são superiores ao placebo no tratamento da depressão pediátrica. Esses resultados, associados ao perfil desfavorável de efeitos adversos, fazem com que os ADTs não sejam recomendados na depressão de crianças e adolescentes (Wagner, 2005).

**Questão 1: Quanto à apresentação clínica, haveria uma diferença entre a depressão na criança e a depressão no adulto?**

**Dra. Heloísa Brasil** – Sim. Com frequência a criança não se dá conta de que está deprimida, o que também pode passar despercebido pela família. Além do que já foi mencionado na descrição clínica, são muito comuns as co-morbidades com sintomas de ansiedade e/ou sintomas disruptivos. Alguns sintomas de depressão são expressos pela criança de forma diferente. Tendo-se em mente os critérios operacionais dos sistemas de classificação diagnóstica atuais, um conjunto de manifestações clínicas e queixas são frequentemente observados na depressão infantil e se expressam do seguinte modo:

- humor depressivo ou irritável: a fâcies pode se apresentar triste ou não. A tristeza ou humor depressivo nem sempre é aparente. A criança com irritação e choro fácil é vista como chata, nervosa ou considerada pelos pais difícil de agradar (nunca está contente, nunca concorda com nada, sempre diz não ou, como disse um dos pais “... a gente nunca sabe o que ela quer, nem ela mesma”);
- perda de interesse e prazer: a criança mostra desinteresse por brincadeiras e pelos amigos. Reclama que nada está bom. Prefere ver TV ou jogos de computador sem investimento afetivo algum, como se fosse um ato mecânico. Não quer sair para passear e procura se isolar. É comum ouvi-la dizer: “Eu não tenho nada para fazer”, “isso está chato”, “eu não quero nada”;
- baixa auto-estima: muitas vezes detectamos esse sentimento através de declarações como: “Eu não sou nada”, “Eu tenho medo de não ser nada na vida”;
- sentimento de perda de amor e de desesperança: a criança expressa esses sentimentos através de queixas de que não é amada por seus parentes, amigos, professores, etc., dizendo por exemplo: “Meus colegas não gostam de mim”, “eu não tenho amigos”, “meus pais não gostam de mim”;
- desvalorização: diante do sentimento de desvalorização de si mesma, a criança se recusa ou nem tenta realizar algo, seja no plano acadêmico ou no esportivo, evitando participar até mesmo de brincadeiras, dizendo: “Eu não consigo, eu não sei fazer”;
- sentimento de culpa: muitas vezes as reações ambientais às manifestações emocionais e do comportamento do próprio quadro depressivo (por exemplo, perante irritabilidade, desânimo, anedonia) favorecem o sentimento de culpa na criança, expresso com as frases: “Eu faço tudo errado, a culpa é minha, eu dou muito trabalho para meus pais, não precisa me levar no médico, eu só atrapalho”;

- pensamentos mórbidos: num quadro depressivo, diante da menor frustração ou aborrecimento a criança pode reagir dizendo: “Eu não queria ter nascido”, “Eu queria estar morto”, “Eu vou me matar”. Frases como essas não devem ser banalizadas porque embora a criança possa estar simplesmente querendo mobilizar o meio, as tentativas de suicídio não são incomuns;
- dificuldade de atenção e concentração: o desânimo, o desinteresse pelos estudos, a indiferença ao prejuízo no rendimento escolar são, muitas vezes, entendidos pelos pais como preguiça ou falta de responsabilidade da criança. Às vezes, a criança fica olhando para os livros sem conseguir se concentrar ou manifesta uma recusa ativa em fazer os deveres, dizendo: “Eu não consigo entender, eu não me lembro”;
- alterações de sono: é comum a insônia inicial. Em geral, a criança se opõe ou se recusa a ir dormir por medo de não conseguir pegar no sono ou de ter pesadelos. É comum a criança procurar se distrair vendo TV ou ficar no computador até tarde da noite, gerando um ciclo vicioso;
- alterações alimentares: em geral aparece como recusa, perda de apetite ou como caprichos alimentares;
- sintomas de ansiedade: a co-morbidade com sintomas de ansiedade é muito comum. A criança apresenta medos diversos; em especial, de que algo aconteça aos seus pais ou a si mesma;
- queixas somáticas: queixas de cansaço, de dor abdominal ou de dor de cabeça também são manifestações frequentes da depressão em crianças.

**Questão 2: Hoje em dia vem se falando mais sobre depressão na criança. Haveria um aumento na prevalência de depressão em crianças nos dias atuais?**

**Dra. Heloísa Brasil** – Parece que sim. Está havendo uma maior divulgação do tema na mídia, uma maior preocupação dos psiquiatras em reconhecer formas de início precoce e uma tendência de aumento secular. Ryan *et al.* (1992) detectaram uma tendência de aumento secular de TDM em pré-púberes (6-12 anos) ao avaliarem todos os parentes biológicos de uma amostra de pré-púberes normais e com TDM. Segundo eles, o aumento detectado de TDM no período de uma geração não poderia ser explicado apenas por uma mudança no perfil genético da população. Para que esse fato fosse somente atribuído a modificações na herança genética, haveria necessidade de um número maior de gerações na coorte e um aumento de risco bem mais gradual do que o observado. Assim, seus resultados sugeririam que fatores não-genéticos estão contribuindo para o aumento secular de TDM em crianças e adolescentes. Essa tendência secular ou efeito de coorte de nascimento indicaria que as idades mais precoces de início e o aumento da taxa de depressão poderiam também refletir o impacto da redução de recursos de apoio disponíveis a gerações mais novas. Tendências seculares têm sido conceituadas como refletindo também mudanças no ambiente, como, por exemplo, o aumento de estresse de vida. É possível, entretanto, que a diminuição da disponibilidade de recursos sociais, que possam ajudar as pessoas a lidar com os efeitos dos estressores de vida, explique a tendência secular recente de depressão, mais do que propriamente o aumento de estressores.

**Questão 3: Certas peculiaridades da depressão na infância suscitam um intenso debate entre pesquisadores e clínicos. Primeiramente, existe uma idéia de que a depressão na infância não responderia adequadamente aos agentes antidepressivos. Segundo alguns autores consideram que talvez a fisiopatologia da depressão na criança seja diferente daquela no adulto. Por fim, uma outra idéia seria de que a metabolização dos agentes antidepressivos seria mais rápida nas crianças.**

**Dra. Heloísa Brasil** – Essa idéia sobre a falha da resposta terapêutica dos agentes antidepressivos em crianças surgiu inicialmente com os estudos com tricíclicos em crianças e adolescentes deprimidos porque seus efeitos se comparavam aos do placebo em ensaios clínicos randomizados. Em estudos de metanálise e de revisão, Hazell *et al.* (1995, 2002) confirmaram a falta de eficácia dos ADT em relação ao placebo nessa faixa etária. Vale lembrar, entretanto, o pioneirismo de Puig-Antich (1982) e os interessantes resultados de seus ensaios clínicos com imipramina. Neles, observou-se que 93% dos jovens pacientes que apresentaram melhora clínica em uso de imipramina tinham os níveis séricos dentro de uma janela terapêutica. Quanto à eficácia e à segurança dos antidepressivos ISRS em depressão de crianças e adolescentes, a recente revisão de ensaios clínicos com essas drogas realizada por Cheung *et al.* (2005) conclui pela superioridade de alguns desses fármacos sobre o placebo, sobretudo em adolescentes. Um achado interessante que apóia essa conclusão é que o sistema noradrenérgico só está completamente desenvolvido no início da idade adulta enquanto o sistema serotoninérgico amadurece mais cedo, o que talvez explique a possível melhor resposta aos ISRSs (Papanikolaou, 2005).

Em relação à segunda questão, do ponto de vista fenomenológico a confluência de pelo menos três domínios está implicada na depressão de início muito precoce: 1) estressores ou agentes de gatilho; 2) recursos sociais de apoio inadequados ou reduzidos (familiar, escolar e social); e 3) os fatores de risco ou vulnerabilidade interagindo com os demais. No entanto, entre os pré-púberes deprimidos pode haver um subgrupo com maior carga genética familiar, pois a agregação familiar de depressão em adultos parece dever-se parcialmente à influência genética, e a história de início precoce em paciente adulto estaria associada a uma carga familiar maior.

**Questão 4: Por fim, parece que a metabolização dos antidepressivos é realmente mais rápida em crianças. Isso talvez possa influenciar principalmente os efeitos adversos. A tomada irregular daqueles agentes com meia-vida curta pode ser responsável pelo aumento de efeitos colaterais, seja pelo maior pico sanguíneo da droga seja pela sua liberação rápida.**

**Dra. Eliana Curatolo** – Crianças e adolescentes necessitam freqüentemente de doses mais altas de medicação psicoativa por unidade de peso corpóreo do que os adultos para atingirem as mesmas concentrações sanguíneas. Acredita-se que dois fatores expliquem essa situação: a metabolização hepática mais rápida e a filtração glomerular aumentada em crianças. Este último fator ocasiona uma depuração renal maior de algumas drogas, o que ajudaria a explicar o fato de as dosagens terapêuticas em crianças geralmente não serem diferentes das do adulto. Assim também

crianças podem responder a certas drogas de maneira diferente dos adultos em função de fatores farmacodinâmicos (mecanismos droga-efetor) causados por alterações de desenvolvimento das vias neurais ou em suas funções. O médico deve estar alerta para possíveis mudanças na farmacocinética durante a puberdade, estando preparado para ajustes de doses, se necessário.

**Questão 5: Um dos temores em relação ao uso de antidepressivos em crianças é o aparecimento de efeitos adversos. Qual o perfil de tolerabilidade dos agentes antidepressivos na depressão na infância?**

**Dra. Heloísa Brasil** – Quanto aos ISRSs o perfil de tolerabilidade é bom e os efeitos colaterais são geralmente de queixas físicas, como cefaléia, náusea e dor abdominal. Mas os três efeitos adversos mais preocupantes evidenciados em ensaios clínicos e relatos de caso são: 1) a virada maníaca, ou início de um quadro bipolar; 2) a ativação comportamental que ocorre em cerca de 3%-4% das crianças (irritabilidade, impulsividade, agitação, ansiedade, acatisia e hostilidade); e o mais polêmico, 3) os eventos ligados a suicídio.

**Questão 6: Um outro tema bastante atual é o risco de suicídio associado ao uso de antidepressivos em crianças e adolescentes.**

**Dra. Eliana Curatolo** – Birmaher *et al.* (2002) referem que 19% dos adolescentes da população geral apresentam ideação suicida, e aproximadamente 9% dos adolescentes tentam suicídio. O comportamento suicida geralmente é um sintoma da depressão maior, e 35% a 50% dos adolescentes deprimidos tentam suicídio. Esse risco é maior em adolescentes com traços impulsivos. Na maioria das vezes, nessa população as tentativas de suicídio estão relacionadas às rejeições social e familiar.

Em 2004 a FDA determinou a necessidade de inclusão de um alerta em todas as medicações antidepressivas (FDA, 2004). O aviso sinaliza que o uso de antidepressivos estaria associado a comportamento e atos suicidas em algumas crianças e adolescentes. A decisão foi tomada com base em um painel de especialistas em depressão comissionado pela FDA que revisou as descrições de eventos adversos dos ensaios clínicos com antidepressivos nessa faixa de idade. Com base nessa revisão, 78 incidentes de comportamento suicida e ideação suicida foram encontrados em 24 ensaios clínicos que incluíam cerca de 4.400 jovens. Não houve nenhum suicídio em nenhum dos estudos avaliados. Nenhum estudo individualmente mostrou um sinal estatisticamente significativo de aumento. Entretanto, a análise combinada dos estudos revelou que o risco de suicidalidade (pensamento e comportamentos suicidas) era de 4%, o que seria o dobro do encontrado no grupo placebo, de 2%.

Existem várias questões muito complexas que precisam de resposta antes que se possam associar de forma mais definitiva esses comportamentos suicidas ao uso de antidepressivos. Em um estudo realizado por Valuck *et al.* (2004) entre janeiro de 1997 e março de 2003 com 24.119 adolescentes com diagnóstico de TDM que tentaram suicídio, 71,8% estavam sem uso de antidepressivos nos seis meses que precediam à tentativa de suicídio; 19,1% estavam em uso de ISRS; 0,2%, em uso de ADT; 2%, em uso de outros

antidepressivos, sendo que cerca de 6,9% estavam fazendo uso de mais de um antidepressivo. Os autores sugerem que esses dados confirmariam a idéia de o uso de antidepressivos não estar associado a suicídio. Wong *et al.* (2004) reforçam tal afirmativa, referindo que todo paciente com depressão grave teria um risco aumentado para cometer suicídio, por isso esses pacientes necessitam de medicação e monitoramento em tempo integral. Além do mais, alguns autores sugerem que esses comportamentos suicidas emergentes durante o tratamento em pacientes jovens poderiam se dever à presença de um transtorno bipolar diagnosticado erroneamente como depressão unipolar numa primeira avaliação (Berk, 2005).

Por fim, em resposta à FDA, um comunicado emitido pela Associação Americana de Psiquiatria (APA) alerta que os antidepressivos salvam vidas e que a pior ameaça para o bem-estar de uma criança deprimida seria não receber nenhum tratamento. AAPA preocupava-se que a decisão pela FDA de incluir o alerta pudesse reduzir a prescrição apropriada para aqueles pacientes que se beneficiariam com a medicação antidepressiva. Logo a seguir o

mesmo tipo de preocupação foi expresso pela Academia Americana de Psiquiatria da Infância e Adolescência.

## Conclusão

A depressão é uma condição clínica grave que pode ocasionar graves repercussões na vida da criança e do adolescente. Pais, professores e profissionais de saúde devem estar alertas pois os sintomas de depressão na infância podem passar despercebidos. A depressão em idade precoce pode ter continuidade na idade adulta. Atualmente existem poucos estudos randomizados investigando a eficácia e a segurança de agentes antidepressivos em crianças e adolescentes. Existe um conjunto de evidências que sugere que os ISRSs (fluoxetina, sertralina e citalopram) são eficazes e bem tolerados no tratamento da depressão pediátrica. Finalmente, existem várias questões muito complexas que precisam de resposta antes que se possa associar de forma mais definitiva a emergência de comportamentos e pensamentos suicidas ao uso de antidepressivos.

## Referências

- Berk M, Dodd S. Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses*, 65(1): 39-43, 2005.
- Birmaher B, Ryan ND, Williamson DE, Brent DA, Kaufman J. Childhood and adolescent depression: a review of the past 11 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(12): 1328-39, 2002.
- Carlson G. Clinical aspects of child and adolescent psychopharmacology. In: Kutcher S, editors. *Practical child and adolescent psychopharmacology*. Cambridge University Press, London, 2002.
- Cheung AH, Emslie GJ, Mayes TL. Review of the efficacy and safety of antidepressants in youth depression. *J Child Psychol Psychiatry*, 46(7): 735-54, 2005.
- Courtney DB. Selective serotonin reuptake inhibitor and venlafaxine use in children and adolescents with major depressive disorder: a systematic review of published randomized controlled trials. *Can J Psychiatry*, 49(8): 557-63, 2004.
- Dugas M. Introduction. In: Dugas M, editor. *Depression chez l'Enfant: theories et realites*. Médecine et Enfance, p. 11-6, Paris, 1985.
- Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG. Fluoxetine for acute treatment of depression in child and adolescents: a placebo-controlled randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41(10): 1205-15, 2002.
- Fleming JE, Offord DR. Epidemiology of childhood depressive disorders: a critical review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 29(4): 571-80, 1990.
- Fleitlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in Southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 43(6): 727-34, 2004.
- Green WH. *Child & Adolescent – Clinical Psychopharmacology*. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Harrington R, Fudge H, Rutter M, Pickles A, Hill J. Adult outcomes of childhood and adolescent depression: psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry*, 47: 465-73, 1990.
- Harrington R. Childhood depression: is it the same disorder? In: Rapoport J, editor. *Childhood Onset of "Adult" Psychopathology: clinical and research advances*. American Psychiatric Press, p. 418, Washington, 2000.
- Hazel P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD002317.
- Hazel P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ*, 310(6984): 897-901, 1995.
- Kendell RE. *The Role of Diagnosis in Psychiatry*. London: Blackwell; 1975. 176 p.
- Lee FI, Curatolo E, Friedrich S. Transtornos afetivos. *Rev Bras Psiquiatr*, 22 (Supl II): 24-7, 2000.
- Lima D. Bipolar disorder and depression on childhood and adolescence. *J Pediatr*, 80(02): S11-20, 2000.
- 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*, 292(7): 807-20, 2004.
- McClellan J, Werry J. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 36(1): 138-57, 2004.
- Papanikolaou K, Richardson C, Pehlivanidis A, Papadopoulou-Daifoti Z. Efficacy of antidepressants in child and adolescent depression: a meta-analytic study. *J Neural Transm (no prelo)*, 2005.
- Parry-Jones WL. Historical aspects of mood and its disorders in young people. In: Goodyer IM, editor. *The Depressed Child and Adolescent: Developmental and Clinical Perspectives*. Cambridge University Press, p. 1-25, Great Britain, 1995.
- Puig-Antich J. Affective disorders in children and adolescents: diagnostic validity and psychobiology. In: Meltzer HY, editor. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, p. 843-59, New York, 2003.
- Ryan ND. Depression. In: Kutcher S, editor. *Practical Child and Adolescent Psychopharmacology*. London: Cambridge University Press; 2002.
- Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: a review. *J Child Psychol Psychiatry*, 43(1): 65-79, 2002.
- Rosenbaum TG, Kou M. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in Toddlers. *J Emerg Med*, 28(2): 169-74, 2005.

- US Food and Drug Administration. FDA public advisory: worsening depression and suicidality in patients being treated with antidepressant medication. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/AntidepressantPHA.htm>. Acessado em 28 de agosto de 2005.
- Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder. A propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs*, 18(15): 1119-32, 2004.
- Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, Wohlberg C, Yang R, Greenbaum MS, Childress A, Donnelly C, Deas D; Sertraline Pediatric Depression Study Group. Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder: two randomized controlled trials. *JAMA*, 290(8): 1033-41, 2003.
- Wagner KD. Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29(5): 819-26, 2005.
- Wasserman D, Cheng Q, Jiang G-X. Global suicide rates among young people aged 15-19. *World Psychiatry*, 4(2): 114-20, 2005.
- Weissman MM, Wolk S, Wickramaratne P, Goldstein RB, Adams PA, Greenwald S, Ryan ND, Dahl RE, Steinberg DS. Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 794-801, 1999.
- Wong ICK, Besag FMC, Santosh PJ, Murray ML. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Safety*, 27(13): 991-1000, 2004.