FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

DESAFIOS E INVESTIGAÇÕES NA BUSCA DE UM TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EFICAZ PARA A DEPRESSÃO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

VÍVIA RODRIGUES DE CARVALHO

Campina Grande – PB

2022

VIVIA RODRIGUES DE CARVALHO

DESAFIOS E INVESTIGAÇÕES NA BUSCA DE UM TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EFICAZ PARA A DEPRESSÃO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Trabalho de conclusão de curso na modalidade na de *artigo científica*, apresentado com requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela faculdade Rebouças.

Orientadora: Prof.ª Me. Maria Elaine Cristina Araruna

Campina Grande – PB

2022

VÍVIA RODRIGUES DE CARVALHO

DESAFIOS E INVESTIGAÇÕES NA BUSCA DE UM TRATAMENTO FARMACOLÓGICO EFICAZ PARA A DEPRESSÃO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 09 de junho de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Maria Elaine Cristina Araruna

Profª. Ma. Maria Elaine Cristina Araruna

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Ma. Jessica Cabral de Andrade

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Mariana Morais Dantas

Profª. Ma. Mariana Morais Dantas

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por ter me dado forças e sabedoria para que eu chegasse até aqui, me sustentando nos momentos mais difíceis e me ajudando a superar as adversidades.

Agradeço aos meus pais, Joana e Edvaldo, por todo suporte, amor e carinho, e por sempre fazerem presentes na minha vida, especialmente no âmbito acadêmico. Obrigada pelo apoio e incentivo durante todo o curso. Saibam que essa conquista é também de vocês!

As minhas irmãs, Vanessa e Viviane, pelas palavras de ânimo e por terem me dado forças durante essa jornada.

Ao meu namorado, Luan, por acreditar em mim e me fortalecer com palavras de incentivo e encorajamento. Obrigada, meu amor, pela motivação, compreensão e ajuda nos momentos em que eu mais precisei, sua presença foi essencial para mim!

A minha professora e orientadora, Elaine, pela orientação e contribuições, a banca examinadora pela disponibilidade e por contribuírem com esse aprendizado.

Agradeço a toda minha família e amigos que se fizeram presentes durante minha vida acadêmica, o apoio de todos facilitou muito minha jornada ate aqui.

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) em crianças e adolescência é considerado um problema de saúde pediátrico, visto que, pode comprometer o desenvolvimento e as relações interpessoais desses indivíduos nos mais variáveis âmbitos: social, escolar e familiar. Conforme o uso de antidepressivos em crianças e adolescentes cresceu, a preocupação passou do risco de incluir crianças em estudos de pesquisa e passou a se concentrar na falta de dados de eficácia e segurança do tratamento. Nota-se então, que há a necessidade de realizar estudos para uma melhor compreensão da depressão na infância e na adolescência bem como entender os medicamentos utilizados para o seu tratamento. Para o presente trabalho foi realizado um levantamento de artigos extraídos nas bases de dados eletrônicas Google scholar, Science direct e PUBMED. Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2011 a 2022 (últimos 10 anos), nos idiomas português e inglês, que respondam ao objetivo da pesquisa. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: depressão, transtorno depressivo maior, antidepressivos, depressão na infância e adolescência, suicídio. As pesquisas encontradas apontam que a fluoxetina apresenta-se como a primeira opção para o tratamento farmacológico, especialmente para a depressão moderada ou grave. Embora várias pesquisas apontem a eficácia dos antidepressivos, especialmente dos Inibidores Seletivos da Receptação de Serotonina para a depressão na população pediátrica, as evidências encontradas não são totalmente aceitas devido aos baixos índices de melhora e/ou tolerabilidade pelos pacientes medicados.

Palavras- chave: Depressão. Transtorno depressivo maior. Antidepressivos. Depressão na infância e adolescência. Suicídio.

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) in children and adolescence is considered a pediatric health problem, since it can compromise the development and interpersonal relationships of these individuals in the variable areas: social, school and family. As the use of antidepressants in children and adolescents has grown, concern has shifted from the risk of including children in research studies to a lack of data on the efficacy and safety of the treatment. It is noted, then, that there is a need to carry out studies for a better understanding of depression in childhood and adolescence as well as the drugs used for its treatment. For the present work, a survey of articles extracted from the electronic databases was carried out, namely: google scholar, Science direct and PUBMED. Inclusion criteria were studies published between 2011 and 2022 (last 10 years), in Portuguese and English, that meet the objective of the research. The descriptors used for the research were: depression, major depressive disorder, antidepressants, depression in childhood and adolescence, suicide. The research found indicates that fluoxetine is the first option for pharmacological treatment, especially for moderate or severe depression. Although several studies point to the effectiveness of antidepressants, especially selective serotonin reuptake inhibitors for depression in the pediatric population, the evidence found is not fully accepted due to the low rates of improvement and/or tolerability by medicated patients.

Keywords: Depression. Major depressive disorder. Antidepressants. Depression in childhood and adolescence. Suicide.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 10
2. METODOLOGIA DA PESQUISA 12
3. REFERENCIAL TEÓRICO 13
3.1 Depressão em crianças e adolescentes: Visão geral 13
3.2 Biomarcadores da depressão 14
3.3 Uso de antidepressivos na infância e na adolescência 15
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO 19
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS 29
REFERÊNCIAS 30

1. INTRODUÇÃO

A depressão, também conhecida como transtorno depressivo maior (TDM), é uma doença psicológica caracterizada por humor deprimido, comprometimento da função cognitiva, alteração de sono e apetite, sentimentos de desesperança, dentre outros sintomas debilitantes que podem afetar negativamente o indivíduo nos diferentes estágios da vida. Ainda não se sabe ao certo como ocorre o mecanismo de desenvolvimento da doença, no entanto, sabe-se que este está relacionado a alterações no volume e na função cerebral, além de distúrbios neurológicos (OTTE et al., 2016).

O transtorno depressivo maior (TDM) em crianças e adolescência é considerado um problema de saúde pediátrico, visto que, essa patologia pode comprometer o desenvolvimento e as relações interpessoais desses indivíduos nos variáveis âmbitos: social, escolar e familiar. Também como consequências, a depressão está associada ao abuso do uso de drogas por partes dos jovens e, também ao aumento de mortalidade, principalmente por suicídio, que atualmente é a segunda causa de morte em indivíduos de 10 a 24 anos. O transtorno depressivo maior pode prevalecer ao longo da vida, desde o final da adolescência até a fase adulta (DWYER, BLOCH, 2019; ZWOLINSKA (2021).

Diferente da depressão em adultos, a etiopatologia da depressão em crianças e adolescentes apresenta-se ainda sem respostas devido à falta de pesquisas que relacionem os biomarcadores dessa patologia na população pediátrica (ZWOLINSKA, WEGLARZ, SLOPIEN 2021). Desse modo, a depressão na infância e na adolescência apresenta um diagnóstico cada vez mais problemático e necessita de um tratamento especifico, tendo em vista as diferenças fisiológicas desses indivíduos em relação ao indivíduo adulto, visando o tratamento farmacológico adequado (RODRIGUES, 2019).

Os adolescentes apresentam um maior risco de desenvolverem efeitos adversos aos medicamentos antidepressivos do que os adultos, isso porque, a metabolização desses fármacos no organismo jovem é mais rápida. Esse fato se dá em razão de que a metabolização hepática é mais rápida e a filtração glomerular aumentada em adolescentes. Assim, eles irão necessitar de doses mais altas da droga psicoativa por unidade de peso corpóreo do que os adultos para atingirem as mesmas concentrações sanguíneas Segundo Parússulo et al. (2021)

Os antidepressivos compreendem um grupo de medicamentos usados para tratar o TDM. Existem muitas classes de antidepressivos, que incluem inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação da serotonina-noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoamina oxidase (IMAOs). Esses psicofármacos são opções de tratamento para transtornos psiquiátricos em adultos e jovens também, suas indicações são específicas para cada país. Nos EUA, a fluoxetina que pertence a classe dos ISRSs foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para os principais transtornos depressivos (BOADEN et al., 2020).

Os antidepressivos são os medicamentos indicados para os pacientes que são diagnosticados com depressão, independente da faixa etária. Porém, os ensaios clínicos para a produção desses fármacos foram feitos apenas em pacientes adultos, sendo excluídos desses ensaios crianças, mulheres em idade fértil e idosos (WALKUP, 2017).

Conforme o uso de antidepressivos em crianças e adolescentes cresceu, a preocupação passou do risco de incluir crianças em estudos de pesquisa e passou a se concentrar na falta de dados de eficácia e segurança em crianças. Nota-se então, que há a necessidade de realizar-se estudos para uma melhor compreensão da depressão na infância e na adolescência bem como os medicamentos utilizados para o seu tratamento. (WALKUP, 2017).

2. METODOLOGIA DA PESQUISA

Esse trabalho constitui-se de uma revisão bibliográfica de literatura científica relevante ao tema abordado. Para isso foram utilizados trabalhos que discorram sobre as características atípicas da depressão em crianças e adolescentes bem como o tratamento com os antidepressivos mais indicados para este grupo. Foi realizado um levantamento de artigos extraídos nas bases de dados eletrônicas sendo elas: google scholar, Science direct e PUBMED. Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 2011 a 2022 (últimos 10 anos), nos idiomas português e inglês, que respondam ao objetivo da pesquisa. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: depressão, transtorno depressivo maior, antidepressivos, depressão na infância e adolescência, suicídio.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Depressão em crianças e adolescentes: Visão geral

A depressão infantil é entendida como um sofrimento psicológico e uma perda imaterial, então, a criança por ainda não possuir defesas em sua estrutura psíquica não consegue lidar com essa problemática. No entanto, ainda não se sabe ao certo as causas que podem levar ao desenvolvimento da depressão em crianças, porém sabe-se que está relacionado a um conjunto de fatores constitucionais e ambientais (ABRAMOVITCH, ARAGÃO, 2011).

A adolescência é o período do desenvolvimento humano que marca a transição entre a infância e a idade adulta. Essa etapa da vida é marcada de mudanças que acometem os adolescentes no aspecto social, cognitivo e físico. Tais mudanças podem gerar inseguranças e medo, fatores estes que podem dar origem aos distúrbios psicológicos (MOREIRA et al., 2014).

A depressão é uma doença que provoca melancolia fazendo com que a criança ou o adolescente tenha comportamentos de se isolar e perda de interesse ou prazer nas atividades cotidianas. Outros sinais da depressão que podem ser identificados são: oscilações de peso, insônia, agitação sentimentos de culpa, inutilidade, capacidade reduzida de concentração, indecisão e pensamentos suicidas (STERZ e SILVA, 2017). O diagnóstico da doença é baseado no fato de o indivíduo apresentar pelo menos cinco desses sintomas por duas ou mais semanas. Vale ressaltar que crianças e adolescentes têm um início de sintomas mais pernicioso e experimentam mais irritabilidade do que os adultos (BOWMAN, DAWS, 2019).

Uma pesquisa feita nos Estados Unidos mostrou que 12,8% da população com idade entre 12 e 17 anos foi diagnosticada com TDM. Um dado que chocou bastante é que 8% dos adolescentes diagnosticados cometeram suicídio no início da idade adulta. Ou seja, a depressão pode levar o ser humano a tirar sua própria vida, nota-se assim, a gravidade dessa doença que é a responsável pela segunda principal causa de morte entre adolescentes de 12 a 17 anos de idade, o suicídio (MULLEN, 2018).

O tratamento precoce é fundamental para a melhora do quadro clínico ou até mesmo a cura do paciente com sintomas depressivos. A terapêutica é feita com o

uso de antidepressivos juntamente com a psicoterapia. Entretanto, alguns antidepressivos podem aumentar o risco de suicídio (MULLEN, 2018). Ao decorrer deste trabalho será discutido a sobre as classes de antidepressivos mais indicados para tratar a depressão na infância e adolescência.

3.2 Biomarcadores da depressão

Os biomarcadores são indicadores biológicos essenciais para compreensão e o diagnóstico de determinada patologia, especificamente, a depressão. O FDA-NIH Biomarker Working Group descreve os biomarcadores como “uma característica definida que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção”.

No entanto, grande parte dos estudos existentes sobre os biomarcadores da depressão foram realizados apenas em adultos, havendo assim, poucos conhecimentos acerca dos biomarcadores na população de crianças e adolescentes. A identificação de biomarcadores da depressão na população jovem seria de grande relevância para um tratamento exclusivo, seguro e eficaz. Os biomarcadores são ponto de partida para a ação dos antidepressivos, contribuem assim, para descoberta de novos tratamentos (ZWOLINSKA; WEGLARZ, SLOPIEN, 2021).

A farmacogenômica psiquiátrica vem sendo estudada para uma melhor compreensão da atuação dos medicamentos antidepressivos no organismo de pacientes pediátricos, bem como os efeitos adversos provocados pelos mesmos. Os indivíduos podem apresentar variações genéticas, que por sua vez, podem interferir diretamente na ação e eficácia de determinado fármaco (WALL et al., 2012).

Estudos realizados em adultos mostram que os biomarcadores da depressão estão presentes no sistema neurotransmissor, no sistema neuroendócrino, no sistema de inflamação e em neutrófilos. A pesquisa sobre biomarcadores ligados a neurotransmissores se dá principalmente na expressão alterada de proteínas envolvidas na síntese ou degradação de monoaminas, tendo em vista que, pessoas com quadro depressivo apresentam níveis mais baixos de serotonina, dopamina e norepinefrina nos circuitos neuronais. O transportador de serotonina (5-HTT) é uma proteína responsável pela recaptação da serotonina da sinapse para os neurônios

pré-sinápticos e é o principal alvo dos atuais antidepressivos de primeira escolha: os ISRSs (ZWOLINSKA, WEGLARZ, SLOPIEN, 2021).

Estudos apontam a hipótese de que um polimorfismo no transportador da serotonina (5-HTTLPR) aumenta o risco de depressão em crianças e adolescentes associado ao estresse ambiental, estresse familiar crônico. Sabendo disso, esse polimorfismo vem sendo analisado como um possível prognosticador da resposta ao tratamento com antidepressivos (ZWOLINSKA; WEGLARZ, SLOPIEN, 2021).

3.3 Uso de antidepressivos na infância e na adolescência

Os antidepressivos são fármacos utilizados para tratar os diferentes tipos de transtornos psiquiátricos, pois agem melhorando o humor depressivo através da sua ação sobre os mecanismos fisiopatológicos da depressão. Para o tratamento bem sucedido da depressão outros tipos de intervenções são necessárias e devem ser associadas a farmacoterapia, como a psicoterapia ou as terapias comportamentais. (MOREIRA et al., 2014).

Os medicamentos antidepressivos foram desenvolvidos de acordo com estudos feitos com indivíduos adultos, isto significa que a população pediátrica pode responder de maneira diferente a utilização dessas drogas. Para a compreensão da etiologia da depressão pediátrica e os tratamentos eficazes para essa faixa etária é necessário esclarecer diferenças fisiológicas entre adultos, crianças e adolescentes (MOREIRA et al., 2014).

Sabendo-se que para o entendimento da depressão e consequentemente seu tratamento em adultos, estudos usando animais adultos foram fundamentais nesse processo. Assim, estudos com animais jovens seria essencial e de grande relevância para a busca de um fármaco eficaz e seguro para essa faixa etária (BYLUND, REED, 2007)

Os inibidores da monoamina oxidase IMAOs foram os primeiros fármacos a serem usados como antidepressivos. Seu mecanismo se dá em razão da inibição da monoaminoxidase (MAO), enzima que degrada monoaminas, incluindo serotonina e norepinefrina (ROSENO e ANDRADE, 2021). Esses medicamentos são pouco indicados na infância e adolescência porque apresentam interações medicamentosas e alimentares indesejáveis que podem levar ao surgimento de

efeitos adversas graves como crises hipertensivas e convulsões. Além disso os IMAOs e alguns Antidepressivos tricíclicos (ADTs), comumente podem provocar efeitos cardiovasculares como a hipotensão ortostática (MOREIR et al., 2014).

Os ADT são eficazes no tratamento da depressão em adultos, porém não demonstram eficácia na depressão em crianças e adolescentes, pois além de não apresentarem diferenças no teste com placebo, possui um perfil de efeito colateral significativamente elevado. O tratamento de crianças e adolescentes com ADTs só deve ser sugerido quando no mínimo dois ISRSs apresentam resposta insatisfatórias, porém existem exceções nas quais os tricíclicos mostram-se eficazes (RODRIGUES, 2019).

A classe de antidepressivos mais usada em crianças e adolescentes são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), que inclui os fármacos fluoxetina, sertralina, paroxetina, escitalopram, citalopram e fluvoxamina. Apesar de atuarem pelo mesmo mecanismo de ação, cada fármaco possui diferenças significativas ao nível da farmacodinâmica e farmacocinética, pela diferente atuação nos vários receptores 5-HT. A eficácia dessas drogas pode ser explicada pelo fato de que o sistema serotonérgico amadurece mais cedo, por essa razão, os medicamentos ISRSs seriam os mais indicados em crianças e adolescentes. Entre os medicamentos dessa classe apenas dois foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para indicações pediátricas, que foram a fluoxetina (Prozac) e escitalopram (Lexapro) (BOWMAN, DAWS, 2019).

Os ISRS são considerados uma das classes de antidepressivos mais novos, chegando no mercado no final dos anos 1980 e no início dos anos 1990, onde foram prescritos para crianças e adolescentes que começaram a aceitar cada vez mais o tratamento com esses medicamentos, pois os novos agentes tinham um perfil de efeitos colaterais substancialmente melhor do que os antidepressivos tricíclicos existentes. (WALKUP, 2017).

Os inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina (IRSNs) são outra classe de antidepressivo também usados frequentemente em pacientes pediátricos. Seu mecanismo de ação consiste basicamente na inibição da recaptação dos neurotransmissores serotonina e norepinefrina, aumentando a disponibilidade dos mesmos na fenda sináptica. Os IRSNs apresentam mais efeitos adversos quando

comparados aos os SSRIs, limitando-se assim a sua utilização (DWYER, BLOCH, 2011).

Os IRSNs são agentes de segunda linha que costumam ser administrados quando os ISRS não são eficazes. De acordo com estudos comparativos, verificou-se que a venlafaxina é eficaz para melhora do quadro de depressão podendo ser uma opção caso os ISRS apresentem alguma contraindicação para o paciente (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012 *apud* ROSENO, ANDRADE, 2021).

Entretanto, em outros testes realizados em camundongos jovens, através da administração de fluoxetina, foram demonstrados resultados insatisfatórios com o uso dessa substância para o tratamento dos sintomas depressivos e ansiedade. Tendo em vista que, após receberem a fluoxetina os animais apresentaram efeitos adversos e exibiram uma resposta ansiogênica paradoxal, isto é, uma piora da depressão e ansiedade (OH et al., 2009).

Tabela 1. Principais características de alguns medicamentos antidepressivos.

Classe do antidepressivo	Antidepressivo	Tempo de meia vida (h)	Dose (mg/dia)	Efeitos colaterais
Antidepressivos ISRSs	Fluoxetina	20 a 200	20 a 60	Disfunção sexual, sintomasgastrintestinais, cefaleia, tontura, irritabilidade e interações medicamentosas.
	Sertralina	25 a 100	50 a 200	
	Fluvoxamina	13 a 20	50 a 300	
	Paroxetina	24	20 a 60	Aumento de peso, sedação,tontura, síndrome de abstinência.
	Citalopram	35	20 a 40	Disfunção sexual, sintomasgastrintestinais, menos interações medicamentosas que os demais.
	Escitalopram	27 a 32	10 a 30	
Antidepressivos ADTs	Amitriptilina	12 a 24	50 a 300	Sedação, aumento de peso, retenção urinária, obstipação,boca seca,
	Clomipramina	20 a 30	50 a 250	

	Imipramina	11 a 25	50 a 300	hipotensão; Efeitos cardíacos (ex.Taquicardia).
Antidepressivos IRSNs	Venlafaxina	5 a 13	75 a 225	Disfunção sexual, sudorese, tontura, síndrome daabstinência.
	Duloxetina	8 a 17	40 a 120	Náusea proeminente.

Fonte: NEVES, 2015.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os antidepressivos tricíclicos (ADT) e os inibidores das monoaminas-oxidases (IMAO) são os antidepressivos de primeira geração, e atualmente já não são mais indicados para o uso no tratamento da depressão na população pediátrica devido aos seus efeitos altamente tóxicos e a suas reações adversas graves, causados pela inespecificidade de sua ação farmacológica (PARÚSSULO *et al*., 2021).

A nova geração de antidepressivos constitui de medicamentos que agem em apenas um neurotransmissor, como os ISRS. Assim, a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, a fluvoxamina e a nefazodona representam os ISRS que vem sendo mais aceitos para o transtorno depressivo maior em crianças e adolescentes, tendo em vista um menor risco de apresentarem efeitos colaterais graves e diminuição do risco de letalidade com superdosagem (PARÚSSULO et al., 2021).

A tabela 2, descreve as principais classes e medicamentos utilizados no tratamento de depressão em crianças e adolescentes e seus resultados clínicos. Evidências clínicas comprovam que a fluoxetina é o antidepressivo que apresenta uma maior eficácia para o tratamento do transtorno depressivo maior em crianças e adolescentes correspondendo a 76,6%, mostrando-se estatisticamente mais eficaz do que placebo quando comparado a outros antidepressivos. Além disso, a fluoxetina foi a droga mais bem tolerada (75,7%) (CIPRIANI *et al*., 2016).

Por outro lado, a imipramina foi o fármaco que apresentou o pior índice de tolerabilidade (13,1%). Outros antidepressivos que também apresentaram uma baixa tolerabilidade foram duloxetina, sertralina e venlafaxina, devido os seus efeitos adversos, então não foram bem tolerados, ou seja, não foram bem aceitos (CIPRIANI et al., 2016).

TABELA 2: Principais classes e medicamentos utilizados no tratamento de depressão em crianças e adolescentes e seus resultados clínicos

CLASSE	MEDICAMENTO	RESULTADO	AUTOR/ANO
ISRS	Fluoxetina	Eficácia (76,6%) e tolerabilidade (75,7%).	CIPRIANI *et al*., 2016.
ISRS	Paroxetina	Proteínas localizadas no hipocampo apresentaram	KARANGES *et al*., 2013.

		alterações satisfatórias em resposta ao antidepressivo.	
IRSN	Duloxetina	As taxas de remissão dos sintomas demonstraram uma porcentagem maior de remissão da duloxetina (42%), em comparação aos pacientes que receberam placebo (31%).	XU *et al*., 2016.
ISRS	Escitalopram	Ensaio clínico randomizados (ECR) demonstrou a eficácia do escitalopram no tratamento da depressão.	EMSLIE *et al*., 2009.

Fonte: autoria própria, 2022.

- **Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina**

Diretrizes atuais determinam que o uso de antidepressivo, especialmente da fluoxetina, não é indicado para o tratamento inicial da depressão leve na população pediátrica. A intervenção farmacológica em conjunto com a terapia psicológica é indicada para jovens (12 a 18 anos) no tratamento inicial da depressão moderada a grave. Já em crianças com idade entre 5 a 11 anos, a combinação de fluoxetina com tratamento psicológico deve ser considerada com cautela e somente após quatro a seis sessões de terapia psicológica. A dose recomendada para a fase inicial do tratamento com a fluoxetina é de 10 mg uma vez ao dia. Com o tempo essa dose é aumentada para a dose padrão que é de 20 mg uma vez ao dia por 4 a 6 semanas. (HUSSAIN; DUBICKA E WILKINSON, 2018).

Resultados de estudos a longo prazo mostraram que 91,5% dos adolescentes que fizeram o tratamento recomendado (combinação de fluoxetina com tratamento psicológico) preencheram os critérios de recuperação em 2 anos e 96,4% se recuperaram em 63 meses; 46,6% dos que se recuperaram tiveram recorrência de depressão. O grupo de tratamento inicial não teve efeito na recuperação nem na recorrência. Em relação a incidência de recaídas, evidências apontam que os riscos do paciente apresentar uma recaída podem ser reduzidos através da adição de

terapia cognitivo comportamental (TCC), porém a resposta ao antidepressivo deve ser bem tolerada para a obtenção de respostas favoráveis (HUSSAIN; DUBICKA E WILKINSON, 2018).

O estudo mostra que de 144 crianças e adolescentes que responderam ao tratamento com fluoxetina, apenas 9% recaíram com a continuação do tratamento combinado com TCC e cerca de 26,5% que foram tratados apenas com fluoxetina após 30 semanas (HUSSAIN, DUBICKA E WILKINSON, 2018).

A eficácia da fluoxetina é demonstrada em vários estudos, porém em nenhum deles descreve a diferença desse antidepressivo com os antidepressivos pertencentes a sua mesma classe. Apesar de todos eles apresentam o mesmo mecanismo de ação, a fluoxetina é o único que apresenta comprovação e indicação para o tratamento da depressão na infância e na adolescência. Sabe-se, porém, que esse fármaco foi o primeiro antidepressivo ISRS de segunda geração a ser produzindo, então houve uma maior dedicação nas fases de ensaios clínicos do mesmo. Enquanto os outros ISRSs que foram estudados quase exclusivamente pela indústria, a fluoxetina foi sendo estudada nos ensaios com financiamento, isso significa que esse medicamento passou por estudos mais amplos e completos que visaram analisar sua eficácia em diversas pesquisas (VITIELLO e ORDÓÑEZ, 2016).

Embora haja evidências a cerca da eficácia de alguns antidepressivos para o tratamento da depressão em adolescentes e crianças, pesquisas apontam que esses pacientes podem vir a apresentar resistência ao tratamento farmacológico, isto é, podem não apresentar uma resposta satisfatória inicial ao medicamento. A depressão resistente ao tratamento (DRT) é um problema preocupante, tendo em vista que a depressão não tratada na adolescência pode vim a ter recorrência na vida adulta. Para esses pacientes resistentes ao tratamento, os ISRS ou IRSN são os mais indicados por apresentarem maior taxa de resposta**.** Dentre o ISRS, a fluoxetina foi o fármaco que teve uma maior tolerabilidade e eficácia (85,7%) demonstradas em dois estudos Boulos et. al 1992 (ZHOU et al,. 2014).

Um estudo controlado por placebo realizado em treze (13) clínicas nos EUA com duração de quinze (15) semanas, comprovou a eficácia da combinação da farmacoterapia e psicoterapia. Sobretudo, a fluoxetina associada a terapia cognitivo-comportamental (TCC) mostrou-se mais eficazes do que o placebo para o TDM, tendo em vista que a remissão dos sintomas foi alcançada, além da neutralização de

um possível risco de suicídio. A monoterapia apenas com a fluoxetina apresentou-se mais eficaz do que a TCC e o placebo, porém houve uma maior incidência de eventos suicidas em comparação com placebo (VITIELLO e ORDÓÑEZ, 2016).

Entretanto, uma meta-análise do Cochrane Database realizada para avaliar a combinação entre farmacoterapia e psicoterapia em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior indicou que não houve diferença em relação a eficácia do uso antidepressivo quando comparado a terapias psicológicas. O estudo concluiu que, o medicamento apresenta uma rápida e resposta satisfatória na fase aguda da doença, porém a logo prazo tal resposta não é permanente (OFFIDANI, FAVA e SONINO, 2014).

Em um estudo pré-clínico, realizado com ratos adultos e adolescentes foram demonstrados resultados positivos após a administração crônica de paroxetina nesses roedores. Foi observado que a paroxetina é responsável por desencadear alterações na expressão de proteínas do hipocampo (região que representa um local chave para alterações neurais depressivas e ação antidepressiva, visto que, a atrofia do hipocampo foi observada em pacientes com transtorno depressivo maior), nas quais os ratos adolescentes mostraram alteração em 8 proteínas, já em ratos adultos foi observado mudança em 10 proteínas. Tanto nos ratos adultos quanto em ratos adolescentes outras 12 proteínas foram significativamente alteradas (KARANGES et al., 2013).

As proteínas localizadas na região do hipocampo apresentaram mudanças satisfatórias em resposta ao antidepressivo (paroxetina), essas proteínas estão envolvidas na regulação de neurotransmissão como a Triptofano 5-hidroxilase 1 (TPH1) e a Sintaxina 7. A Triptofano 5-hidroxilase 1 (TPH1) é uma enzima que é essencial para o processo de biossíntese de serotonina, assim, a regulação positiva dessa enzima pode estar relacionada a respostas positivas ao tratamento com a paroxetina. Já a proteína Sintaxina 7 que também foi regulada positivamente em ratos adolescentes tratados com a paroxetina desempenha um papel importante no transporte de vesículas contendo neurotransmissores (KARANGES et al., 2013).

Além disso, observou-se alterações em proteínas ligadas a importantes via de sinalização celular, como por exemplo proteína quinase A (PKA). Essa proteína desempenha um papel importante na depressão tanto em adultos quando em crianças, e a diminuição da sua atividade vem sendo associada ao agravo do quadro

depressivo ou até mesmo ao aumento da ideação e pensamentos suicidas. Após a administração e o tratamento com o antidepressivo verificou-se o aumento na expressão da PKA em ratos (KARANGES et al., 2013).

Entretanto, segundo Wehry, et al. (2018), a paroxetina, apesar de ser um representante da classe dos ISRS, não é indicado para o tratamento de depressão em crianças, pois esse medicamento passa pelo metabolismo de fase I, o qual está aumentado em crianças. Nessa fase o fármaco é convertido em um metabólito polar (hidrossolúveis) através da via citocromo P450 e de reações de oxidação, redução ou hidrólise. Logo, pressupõe-se que esse aumento no metabolismo da paroxetina em crianças, tenha relação direta com a baixa tolerabilidade desse medicamento em pacientes pediátricos.

Os efeitos colaterais mais frequentes dos ISRS (tabela 1) são: dificuldades gastrointestinais, dor de cabeça, mudança de apetite, sedação, distúrbios de sono, diaforese, efeitos colaterais sexuais e ativação (desinibição, agitação, irritabilidade, bobagem). A farmacoterapia adequado com esses antidepressivos pode apresentar efeitos benéficos a curto ou longo prazo, dependendo da resposta que cada paciente irá manifestar. No entanto, esses antidepressivos podem mostrar-se eficazes a partir da primeira semana de uso, porém em alguns pacientes essa resposta só acontece após a quarta ou oitava semana de tratamento. (SOUTHAMMAKOSANE e SCHMITZ, 2015).

Além disso, pode ocorrer dos pacientes não apresentarem resposta nem com a dose máxima do antidepressivo indicado, nesse caso esse medicamento deve ser substituído por outro da mesma classe (ISRS). Em caso de suspensão do uso, o médico deve ir reduzindo aos poucos a dosagem, pois a interrupção abrupta pode provocar reações graves. Com a remissão alcançada, e a ausência de sintomas por ao menos 3 meses o paciente deve seguir com o uso dos medicamentos e ter monitoramento durante todo o tratamento (SOUTHAMMAKOSANE e SCHMITZ, 2015).

- **Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina**

Assim como os ISRS, os IRSN são antidepressivos de segunda geração que podem vir a ser uma escolha para o tratamento da depressão. Cinco ensaios clínicos randomizados (ECRs) buscaram evidenciar a eficácia dos IRSN em 973

pacientes jovens com TDM. Esses estudos tiveram duração de 8 semanas, os quais incluíram apenas dois antidepressivos dessa classe, a duloxetina e a venlafaxina, que foram avaliados em 3 ensaios e 2 ensaios respectivamente (XU *et al*., 2016).

As taxas de remissão, isto é, a melhora do quadro clínico do paciente demonstraram uma porcentagem maior para aquele que receberam um IRSN, sobretudo a duloxetina (42%), em comparação aos pacientes que receberam placebo (31%). Os dados obtidos indicaram então que a duloxetina possui um efeito potencial para a depressão nas populações até então estudada. Todavia, a venlafaxina não apresentou eficácia nem tolerabilidade quando comparado ao placebo, além do que o mesmo pode provocar um risco aumentado para o suicídio (XU *et al*., 2016).

Apesar desses ensaios demonstrarem resultados positivos a respeito da terapêutica da duloxetina para com o tratamento da depressão em crianças e adolescentes, novas pesquisas são necessárias, pois este estudo foi realizado com uma amostra pequena, insuficiente para fornecer um poder estatístico totalmente confiável e preciso. Assim, novos estudos, que englobem uma quantidade maior de pacientes, com a finalidade de examinar (investigar) de forma mais eficiente a eficácia do IRSN seriam de grande relevância para a obtenção de uma melhor precisão dos resultados e a então confirmação do efeito benéfico da duloxetina (XU *et al*., 2016).

Um estudo de coorte realizado através da revisão de prontuários médicos de 36.842 pacientes matriculadas na Tennessee Medicaid, entre eles crianças e adolescentes de 6 a 18 anos de idade que iniciaram recentemente o tratamento com ISRS ou IRSN, buscou evidenciar os riscos relacionados ao suicídio recorrentes do uso desses medicamentos pelos usuários. Os resultados mostraram que os antidepressivos podem sim aumentar os riscos de tentativas de suicídio nos pacientes medicados, visto que, quatrocentos e dezenove (419) tentaram se suicidar, enquanto quatro (4) cometeram o suicídio propriamente dito (COOPER et al., 2014).

Os pacientes estudados faziam o uso dos seguintes antidepressivos: sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram e venlafaxina. Foram comparados então com prontuários de outros pacientes utilizavam apenas a fluoxentina, no entanto, não foi encontradas diferenças significativas entre os dados obtidos sobre o

índice de tentativa de suicídio entres esses pacientes. Contudo, foi identificado um maior risco para os usuários de vários antidepressivos simultaneamente. O uso de várias drogas, pode então, refletir no aumento da gravidade da depressão em crianças e adolescentes (COOPER et al., 2014).

Em um estudo realizado com 312 crianças e adolescentes com TDM para averiguar a associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e a eficácia do citalopram, não foi obtido resultado clínico satisfatório. O polimorfo seria então um marcador genético de resposta prejudicada ao citalopram em crianças e adolescentes com depressão. (ZWOLINSKA, WEGLARZ, SLOPIEN, 2021).

- **Correlação entre o uso de Antidepressivos e o Suicídio**

A administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos fez um alerta sobre os riscos de suicídio na população pediátrica provocados pelo uso dos ISRS. Dados apontam baixo risco em crianças e adolescentes (1% e 2%) apenas com pensamentos ou comportamentos suicidas. Esses riscos são observados após os primeiros 9 dias de tratamento. Não se sabe ao certo os mecanismos que correlacionam a associação dos antidepressivos com o suicídio, mas sabe-se que a ideação pode vim a superar os efeitos positivos desses fármacos (SOUTHAMMAKOSANE e SCHMITZ, 2015).

Após o pronunciamento da FDA o uso de antidepressivos entre os jovens diminuiu consideravelmente, pois esses indivíduos ficaram com medo de que esses medicamentos viessem a agravar ainda mais o quadro depressivo, podendo levá-los a cometer o suicídio. Em contrapartida, as tentativas de suicídio nessa mesma faixa etária aumentaram em razão da ausência de tratamento pelo não uso de antidepressivos. Esse aumento pode ter sido consequência não intencional do aviso publicado pela FDA (FILIPPIS e WAGNER, 2014).

Entretanto, um amplo estudo de coorte revelou que não há relação entre os possíveis riscos dos antidepressivos levarem ao aumento das tentativas de suicídios pelos pacientes que fazem seu uso. Uma meta-análise realizada para verificar a eficácia dos antidepressivos mostrou que os benefícios dos antidepressivos apresentam-se de forma superior aos riscos, com um número necessário para tratar de 10 e um número necessário para causar danos de 112 respectivamente. Os pacientes que apresentam comportamentos auto lesivos ou que tentam cometer

suicídio são normalmente aqueles que iniciam o tratamento com uma dose alta do antidepressivo, sendo então superior a que é recomendada. Desse modo, criança ou adolescente que começaram a fazer uso de um antidepressivo deve ser acompanhado de perto pelo médico para resposta e possíveis efeitos adversos (FILIPPIS, WAGNER, 2014).

Sabe-se que os antidepressivos, assim como qualquer outro medicamento, podem levar ao surgimento de respostas prejudiciais e indesejáveis ao paciente, essas respostas são conhecidas como reações adversas ao medicamento. No entanto, outro termo que vem sendo utilizado: comorbidade Iatrogênica que diferente das reações adversas, as consequências em resposta ao tratamento farmacológico podem persistir, conferindo uma vulnerabilidade específica e afetando a resposta a tratamentos subsequentes. Ou seja, comorbidade iatrogênica pode ser estendido a qualquer problema médico que persista após a descontinuação de um tratamento específico que não estava presente no início da doença (OFFIDANI, FAVA e SONINO, 2014).

- **Importância dos Estudos de Farmacogenômica**

Diante do estudo da farmacogenômica na psiquiatria, foi identificado alterações em genes de enzimas metabólicas, sobretudo pertencentes ao sistema enzimático do citocromo P-450 (CYP), e em genes da função envolvidos na função neuronal, os genes transportadores e receptores de dopamina (WALL *et al*., 2012).

O gene transportador da serotonina (SLC6A4) consiste em um importante alvo dos antidepressivos, especialmente os ISRS. O SLC6A4 é um gene que vem sendo estudado no meio da farmacogenômica, pois polimorfismos nesse gene podem influenciar consistentemente a resposta aos antidepressivos. Outro alvo que pode ter influência na farmacogenômica relacionada aos antidepressivos, é o gene do receptor pós-sináptico da serotonina 2A (5HTR2A) que é um membro da família de receptores aclopados a proteína G. A variabilidade genética desse gene pode ter valor na previsão da resposta antidepressiva (WALL et al., 2012).

Evidências demonstram que polimorfismos no gene SLC6A4 são responsáveis por desencadear um aumento do risco de surgimento de efeitos adversos relacionados aos medicamentos, assim como a sua ineficácia. Pois, à

diminuição da expressão do transportador de serotonina pode provocar algumas reações indesejadas no organismo como aumento nas respostas comportamentais a ameaças, conectividade dentro do circuito de processamento do medo, bem como atividade dentro de redes cerebrais que estão implicadas em transtornos de humor e ansiedade (WEHRY, et al., 2018).

Além desses genes, enzimas metabólicas também representam um papel importante na prática da farmacogenômica psiquiátrica, que são as enzimas P-450 (CYP) que incluem: CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP1A2. Dentre os genes metabólicos, o CYP2D6 é o mais estudando e o que apresenta uma maior variabilidade genética. O polimorfismo desse gene pode levar a não resposta terapêutica do medicamento antidepressivos, o risco aumentado de eventos adversos, além do aumento da ideação suicida. Indivíduos podem apresentar metabolizadores ultrarrápidos ou lentos em razão das variações fenotípicas que podem ter relação com questões étnicas. (WALL et al., 2012).

De acordo com essas variações, o indivíduo pode apresentar diferenças em relação a metabolização dos fármacos, podendo este ser classificados como: metabolismo extensos ou normais, pobres, intermediários e ultrarrápidos. No entanto, quando o fármaco metabolizado muito rápido a sua eficácia pode ser diminuída, e, se ela é metabolizada muito lentamente, podem aparecer efeitos tóxicos. Dessa forma, o conhecimento do genótipo de um indivíduo pode ser de considerável importância na posologia e/ou escolha correta de um medicamento psicotrópico (WEHRY, et al., 2018).

Assim, é notória a importância da realização do teste de farmacogenômica psiquiátrica, que tem como objetivo a busca por um tratamento farmacológico adequado e individual para cada paciente, haja vista a variação genética existente. Esses testes possibilitam ao médico uma maior precisão para a indicação farmacológica, tornando-se uma importante ferramenta clínica emergente na prática moderna de prescrição de psicotrópicos, especificamente na população pediátrica (WALL et al., 2012).

Porém, vale salientar que o teste é solicitado apenas em casos específicos, como por exemplo para pessoas que já passaram por dois ou três tipos de terapêuticas sem resultados satisfatórios, ou para as pessoas que sofrem muito com os efeitos colaterais dos medicamentos. Além disso, nenhum teste poderá substituir

a avaliação psiquiátrica que é primordial para o paciente com depressão (WALL et al., 2012).

Recentemente um ensaio clínico randomizado duplo-cego, realizado para avaliar a importância dos testes farmacogenéticos para o tratamento farmacológico do TDM na adolescência, não demonstrou resultados satisfatórios relacionados a esses testes. Para esse ensaio os pacientes foram divididos em dois grupos denominados TAU e GENE. Os adolescentes do primeiro grupo recebiam tratamento usual e do grupo segundo faziam tratamento guiado com um painel de farmacogenética combinatória. Ao final do estudo, quando comparados os resultados dos dois grupos, não se obteve diferenças estatísticas em relação a resposta ao tratamento, surgimento de efeitos adversos ou satisfação do paciente (VANDE VOORT et al., 2022).

- **Fatores de importância clínica**

Alguns fatores devem ser levados em consideração para a escolha de um antidepressivo adequado para determinado paciente. A fluoxetina, por exemplo, por ter um tempo de meia-vida mais longa, seria uma boa opção para os pacientes que esquecem de fazer o uso de medicamentos, assim menos quantidade de doses diárias o que resulta em um tratamento mais seguro e eficaz para esses indivíduos (MULLEN, 2018).

Além disso, deve-se ter uma atenção na hora da prescrição para pacientes que fazem uso de dois ou mais fármacos simultaneamente, tendo em vista que medicamentos que provocam inibição das enzimas do CYP P450, como a fluoxetina, paroxetina, duloxetina e bupropiona podem causar interações medicamentosas com outros medicamentos que são metabolizados(MULLEN, 2018).

Estudos randomizados duplo-cegos utilizando placebo e revisões sistemáticas comprovaram a eficácia dos ISRSs no tratamento da depressão em adolescentes, com taxas de resposta variando de 40% a 70%. Os dados obtidos nesses estudos mostraram que a fluoxetina foi o medicamento que apresentou maior eficácia quando comparado ao placebo, sendo assim considerado a primeira escolha para tratar depressão na população pediátrica, principalmente para crianças menores de 12 anos de idade. Ensaios clínicos randomizados apontaram que escitalopram

apresenta uma maior é eficaz para tratamento da depressão em adolescentes (KORCZAK, 2013).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora várias pesquisas apontem a eficácia dos antidepressivos no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) na infância e na adolescência, as evidências encontradas não são totalmente aceitas devido aos baixos índices de melhora e/ou tolerabilidade pelos pacientes medicados.

No entanto, foi visto que os inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) são os fármacos melhor indicados, e dentre eles a fluoxetina apresenta-se como a primeira opção para o tratamento farmacológico, especialmente para a depressão moderada ou grave. Além disso, a associação farmacológica e a psicoterapia, ou seja, a combinação do uso da fluoxetina juntamente a terapia cognitiva comportamental demonstraram uma melhora significativa no quadro depressivo do paciente.

Em relação ao suicídio induzido por antidepressivos, relatado em várias meta-análises, ainda não se tem uma comprovação plausível para esse fato, sendo necessário então, uma maior investigação que confirme tal relação. Diante do exposto, nota-se que pesquisas futuras que envolvam ensaios clínicos e experimentais mais sensíveis são imprescindíveis, assim como também deve-se levar em consideração a heterogeneidade de cada paciente para a avaliação dos riscos, benefícios clínicos e da segurança dos antidepressivos, visando um tratamento farmacológico adequado para depressão para população pediátrica.

REFERÊNCIAS

ABRAMOVITCH, S., ARAGÃO, L.O.C. Depressão na infância e adolescência. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, UERJ, P.41-46, 2011.

BAGOT, R.C. et al., Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 16 . n.3, p. 281-295, 2014

BYLUND, D. B., REED, A. L. Childhood and Adolescent Depression: Why Do Children and Adults Respond Differently to Antidepressant Medications? **Neurochemistry International**, v.51, p. 246–253, 2007.

BOWMAN, M. A., DAWS, L. C. Targeting Serotonin Transporters in the Treatment of Juvenile and Adolescent Depression. **Frontiers in Neuroscience**, v.13, 2019.

COOPER, W.O et al., Antidepressants and Suicide Attempts in Children. **Pediatric**, v.133, n.2, p.204-210, 2014.

DALTON, V. *et. al*., Epigenetics and depression: return of the repressed. **Journal of Affective Disorders**, v. 155, p. 1-12, 2014.

DOLLE, D., SCHULTE-KÖRNE, G. The Treatment of Depressive Disorders in Children and Adolescents. **Deutsches Ärzteblatt International**, v.110, n.50, p. 854−60, 2013.

DWYER, J. B., BLOCH, M. H. Antidepressants for Pediatric Patients. **Current Psychiatry**, v.18, p.34, 2019.

EMSLIE et al., Escitalopram in the treatment of adolescent depression: a randomized placebo-controlled multisite trial. **Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.48, n.7, p.721-729, 2009.

FILIPPIS. M., Wagner, K.D. Management of Treatment-ResistantDepression in Children and Adolescents. **Therapy in Practice**, v. 16, p. 353–361, 2014.

GILES, L., MARTINI, D.R. Challenges and Promises of Pediatric Psychopharmacology**. Academic Pediatrics**, v.16, p. 508-518,2016.

HETRICK, S. E. et al., Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. **Cochrane Database of Systematic Reviews** , v.14, 2012.

HEALY, D., NOURY, J. L., JUREIDINI, J. Paediatric antidepressants: Benefits and risks. **International Journal of Risk & Safety in Medicine,** vol. 30, n. 1, p. 1-7, 2019.

HOSENBOCUS, S., CHAHAL, R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.20, n.1, p. 60–67, 2011.

HUSSAIN, H. et al., Recent developments in the treatment of major depressive disorder in children and adolescentes. **Evidence-Based Mental Health**, v.21, n.3, p.101-106, 2018.

KARANGES, E.A. et al., Hippocampal protein expression is differentially affected by chronic paroxetine treatment in adolescent and adult rats: a possible mechanism of “paradoxical” antidepressant responses in young persons. Frontiers in **Pharmacology,** v.4, n.86, 2013.

KORCZAK, D. J. Use of selective serotonin reuptake inhibitor medications for the treatment of child and adolescent mental illness. **Paediatrics & Child Health**, v.18, p. 487–491, 2013.

MAALOUF, F.T. et al., Treatment-resistant depression in adolescents: review and updates on clinical management. **Depression and anxiet**, v.28, p. 946–954, 2011.

MARUF, A. A et al., Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review. **Journal of Affective Disorders,** v.257, n, p. 98-108, 2019.

MOREIRA, M. S., MORAIS, R. G., MOREIRA, E. A., LEITE, S. F., TEIXEIRA, C. C., SILVA, M. E., FREITAS, D. F. Uso de psicofármacos em crianças e adolescentes. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações,** v. 12, n. 2, p. 1013-1049, 2014.

MULLEN, S. Major depressive disorder in children and adolescentes. **Mental Health Clinician,** v.8, n.6, p. *275–283, 2018.*

NEVES, A. L. **A. Tratamento farmacológico da depressão.** Dissertação (Mestrado) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

Offidani, E., Fava, G.A., Sonino, N. Iatrogenic Comorbidity in Childhood and Adolescence: New Insights from the Use of Antidepressant Drugs. **Springer International Publishing Switzerland,** V. 28, N.2. P. 769–774, 2014.

OTTE, C., GOLD, S.M., PENNINX, B.W., PARIANTE, C.M., ETKIN, A., FAVA, M., MOHR, D.C., SCHATZBERG, A.F. Major depressive disorder. **Nature reviews disease primers**, v.2, p.1-20, 2016.

OH, JE., ZUPAN, B., Gross, S. et al. Paradoxical Anxiogenic Response of Juvenile Mice to Fluoxetine. **Neuropsychopharmacol,** v. 34, p. 2197–2207, 2009.

PARÚSSULO, R. M et al. Os antidepressivos triciclicos no tratamento de adolescentes com tendencia ao suicídio. **Revista Ibero- Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v.7.n.9, p. 2675 – 3375, 2021.

PERSICO, A.M., ARANGO, C., BUITELAAR, J.K., CORRELL, C.U., GLENNON, J.C., HOEKSTRA, P. J., MORENO, C., VITIELLO, B., VORSTMAN, J., ZUDDAS, A. Unmet needs in paediatric psychopharmacology: Present scenario and future perspectives. **Neuropsicofarmacologia Europeia,** v. 25, p. 1513-1531, 2015.

RODRIGUES, A. R. T. Enquadramento regulamentar na utilização de antidepressivos em pediatria: Desafios a inovação. Tese (Mestrado em Farmácia)- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra. Coimbra, p.39. 2019.

ROSENDO, G.R., ANDRADE, L.G. Depressão na infância e adolescência e farmacoterapia da depressão. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação,** v.7.n.10, p.786-804, 2021.

SILVA, O. F. T., SILVEIRA, M. M., O uso de psicofármacos por crianças e adolescentes em um Centro de Atenção Psicossocial Infantil. **Infarma ciências farmacêutica,** v. 31, n.2, p.210-218, 2019.

SILVA, E., SAMPAIO, D. Antidepressivos e suicídio nos adolescentes. **ACTA Médica Portuguesa,** v.24, n.4, p.603-612, 2011.

SELPH, S. S. et al., Depression in Children and Adolescents: Evaluation and Treatment. **American Family Physician**, v.100, n.10, 2019.

SOUTHAMMAKOSANE, C., SCHMITZ, K. Pediatric Psychopharmacology for Treatment of ADHD, Depression, and Anxiety. **Pediatrics,** v.136, n.6, p.351–359, 2015.

VANDE VOORT et al., A Randomized Controlled Trial of Combinatorial Pharmacogenetics Testing in Adolescent Depression. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry,** v.61, n.1, p. 46-55, 2022.

VITIELLO, B., ORDÓÑEZ, A.E. Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. **Expert Opinion on Pharmacotherapy,** v.17, n.17, p. 2273-2279, 2016.

WALL, C.A et al., Psychiatric Pharmacogenomics in Pediatric Psychopharmacology. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America,** v.21, n.4, p. 773-788, 2012.

WALKER, F.R. A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? **Neuropharmacology,** v.67, p. 304-317, 2013.

WEHRY, A.M. et al., Pharmacogenomic Testing in Child and Adolescent Psychiatry: An Evidence-Based Review. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care,** v. 48, n.2, p. 40-49, 2018.

XU, Y. *et al*., Randomized controlled trials of serotoninnorepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research,** v. 49, n.6, 2016.

ZWOLIŃSKA, W., DMITRZAK-WĘGLARZ, M., SŁOPIEŃ, A. Biomarkers in Child and Adolescent Depression. Child Psychiatry Hum Dev (2021).

WALKUP, J. T. Antidepressant Efficacy for Depression in Children and Adolescents: Industry- and NIMH-Funded Studies. **American Journal of Psychiatry**, v.174, p.430-437, 2017.

ZHOU, X. et al., Systematic review of management for treatment-resistant depression in adolescentes. **BMC Psychiatry,** v.14, n.1, p. 1-9, 2014