

DEPRESSÃO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA E FARMACOTERAPIA DA DEPRESSÃO

DEPRESSION IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE AND DEPRESSION PHARMACOTHERAPY

Giselle Ribeiro Rosendo¹

Leonardo Guimarães de Andrade²

RESUMO: O transtorno depressivo maior é considerado um problema mundial de saúde pública e um mal típico do mundo moderno que tem aumentado como uma epidemia em todo o mundo. Causa grave incapacitação funcional nos níveis fisiológico, afetivo e cognitivo, podendo evoluir para tendências suicidas, com inúmeros casos de suicídio efetivamente cometido por indivíduos nesse estado. Recentemente, as comunidades científicas atinaram para o fato de que esse transtorno também acomete crianças e adolescentes, com números significantes. O fato de que a depressão apresenta-se tipicamente de modo distinto nessa fase da vida, tende a dificultar a suspeita, o diagnóstico e a presteza na terapia farmacológica. As causas da depressão infantil e adolescente podem ser exógenas (estímulos psicológicos, sociais, familiares e escolares) ou endógenas (condições fisiopatológicas e de herança genética). A farmacoterapia, forma mais eficaz de terapia, deve observar uma série de critérios protocolares, levando-se em conta, especialmente, os efeitos colaterais dos medicamentos, interações e eventuais comorbidades, salientando-se nesse ponto o crucial papel do farmacêutico, enquanto especialista. Cada classe de antidepressivo e seus fármacos, respectivamente, contam com razoável nível de eficácia, embora igualmente com efeitos colaterais e interações, variando em graus. Ao longo dos anos, os avanços no conhecimento da fisiopatologia da depressão, aprimorando a farmacoterapia, se consiste num horizonte animador para um futuro próximo, sob a expectativa duma terapia farmacológica mais otimizada.

786

Palavras-chave: Depressão. Depressão na infância e adolescência. Farmacoterapia da depressão. classes de antidepressivos.

ABSTRACT: Major depressive disorder is considered a worldwide public health problem and a typical illness in the modern world that has increased like an epidemic throughout the world. It causes severe functional incapacity at the physiological, affective and cognitive levels, which may evolve into suicidal tendencies, with countless cases of suicide actually

¹ Militar do Exército Brasileiro. Tec. de Enfermagem pela Cruz Vermelha. Graduação: Farmácia. Pela Universidade Iguazú. E-mail: giselle.rosendo@hotmail.com

² Orientador e professor do curso de farmácia- Universidade Iguazu-UNIG.

committed by individuals in this state. Recently, the scientific communities have noticed the fact that this disorder also affects children and adolescents, with significant numbers. The fact that depression typically presents itself differently at this stage of life tends to hamper suspicion, diagnosis and promptness in drug therapy. The causes of childhood and adolescent depression can be exogenous (psychological, social, family and school stimuli) or endogenous (pathophysiological conditions and genetic inheritance). Pharmacotherapy, the most effective form of therapy, must observe a series of protocol criteria, taking into account, especially, the side effects of medications, interactions and possible comorbidities, highlighting at this point the crucial role of the pharmacist, as an expert. Each class of antidepressant and its drugs, respectively, have a reasonable level of efficacy, although they also have side effects and interactions, varying in degree. Over the years, advances in the knowledge of the pathophysiology of depression, improving pharmacotherapy, constitute an encouraging horizon for the near future, under the expectation of a more optimized pharmacological therapy.

Keywords: Depression. Depression in childhood and adolescence. Depression pharmacotherapy. antidepressant classes.

INTRODUÇÃO

Considerado um problema mundial de saúde pública e um mal típico do mundo moderno, o transtorno depressivo maior — ou simplesmente depressão — tem aumentado como uma epidemia em todo o mundo. Juntamente com os transtornos de ansiedade, compõe a dupla das patologias mentais mais frequentes (ocorrendo de 10% a 15% da população, em algum momento da vida) (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). A depressão causa grande incapacitação funcional, implicando disfunções fisiológicas, afetivas e cognitivas (GUSMÃO et al., 2020), resultando em transtornos nos âmbitos social e familiar e tendo como sintomas tristeza, amuamento, baixa autoestima, desinteresse, distúrbios do sono ou do apetite (LANNES, 2018), isolamento, pessimismo, aumento da distração, sentimentos de desespero, déficit da libido e falta de prazer por atividades outrora agradáveis (BAHLS, 2002; apud LANNES, 2018).

Além desses comprometimentos funcionais, é comum que a depressão evolua para tendências suicidas, com inúmeros casos de suicídio efetivamente cometido por indivíduos nesse estado.

É relativamente recente a atenção que as comunidades científicas de saúde deram ao fato de que esse transtorno também acomete crianças e adolescentes. A verdade, porém, é que o número de casos de depressão nessas faixas etárias não é insignificante. Um agravante é o fato de que a depressão apresenta-se tipicamente de modo distinto nessa fase

da vida, o que pode dificultar mesmo a suspeita ou um diagnóstico idôneo e a consequente prestação na terapia farmacológica.

Dentre as terapias efetivas disponíveis, a farmacológica mostra-se a mais eficaz, o que torna relevante o crucial papel do farmacêutico, enquanto especialista. Deve-se manter a advertência, portanto, de se atender a bons critérios protocolares na escolha dos medicamentos a serem utilizados, sua dosagem e período, tanto no que respeita ao quesito da eficácia quanto ao dos efeitos colaterais e interações medicamentosas.

MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho constitui-se numa revisão bibliográfica de literatura científica relevante ao tema abordado. As publicações procederam, sobretudo, de fontes como Google acadêmico, Scielo e Web. Os descritores empregados foram: depressão, tratamento farmacológico da depressão e depressão na infância e adolescência e deu-se prioridade a publicações incluídas nos últimos 3 anos. Procurou-se utilizar trabalhos que discorressem sobre as características típicas da depressão maior infantil ou adolescente, bem como sobre o mecanismo de ação e farmacocinética dos antidepressivos, distribuídos em quatro de suas classes. Trabalhos mais detalhados quanto à farmacodinâmica ou farmacocinética ou que abordassem somente outras classes terapêuticas de antidepressivos foram preteridos em parte ou totalmente, visto que demandariam maior número de laudas que o originalmente proposto.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

É comum que, na infância e adolescência, a depressão responda por disfunções nos âmbitos familiar, social e no rendimento escolar (CURATOLO, BRASIL, 2005), demandando intervenções terapêuticas psicológicas e farmacológicas. Dificuldades de concentração, de memória e de raciocínio, além de desmotivação, incluem-se nas causas da baixa do rendimento escolar (LANNES, 2018).

A típica distinção entre a apresentação da depressão nessa faixa etária e a apresentação da adulta, justifica conveniência nos critérios de diagnóstico (WAGNER, 2005; apud LANNES, 2018). O estágio natural de desenvolvimento da linguagem e socialização, na infância, por exemplo, corrobora com tal dificuldade. Nesse sentido, cada fase do

desenvolvimento infantil e adolescente apresenta sintomatologia característica, condicionando os sintomas clínicos (BAHLS, 2002).

Como sintomas característicos nessas faixas etárias estão o déficit no rendimento acadêmico, autodepreciação, isolamento social, irritabilidade (ou agressividade), mudanças súbitas de humor, choros e amuamento (MIRANDA et al., 2013; apud LANNES, 2018). Em brincadeiras, jogos, sonhos e devaneios, os temas de perdas, fracasso, ruína, autorreprovação exagerada, culpa, frustração e abandono podem manifestar a depressão em crianças (SHAFII, SHAFII, 1992; apud BAHLS, 2002).

Na adolescência, especificamente, são comuns sintomas como: delinquência, exposição ao risco, autoagressão, hostilidade e uso de entorpecentes (BAHLS, 2002; apud LANNES, 2018), além de fugas de casa e faltas escolares (SILVA, 2011; apud LANNES, 2018). Em que pese o fato de a sintomatologia da depressão adolescente assemelhar-se bastante à adulta, há diferenças típicas, tais como: instabilidade, irritabilidade e crises de explosão e raiva (BAHLS, 2002).

Em publicação da década de 1990, calculava-se a depressão em pré-adolescentes entre 1 e 2 por cento, enquanto que, em adolescentes, em 6 por cento (FLEMING, OFFORD, 1990; apud CURATOLO, BRASIL, 2005). Enquanto na pré-adolescência a taxa parecia entre os sexos, na adolescência ela aumenta no caso das moças (CURATOLO, BRASIL, 2005). Já em 2008, a OMS (apud LANNES, 2018) apontou que cerca de 4% dos indivíduos entre 12 e 17 anos de idade tinham depressão, sendo essa taxa de 9% aos 18 anos.

Certamente, a associação mais importante com a depressão infantil e adolescente — assim como adulta — é o suicídio (BAHLS, 2002). Segundo Miranda et al. (2013; apud LANNES, 2018), a taxa de suicídio cometido por jovens com depressão é maior que a dos adultos. Segundo Bahls (2002; apud LANNES, 2018), tanto o suicídio efetivo como sua mera ideação tendem a aumentar após a puberdade e com o passar dos anos. Isso se deve ao desenvolvimento das noções abstratas, dentre as quais a da morte, capaz de assediar os adolescentes, frequentemente com alto grau de fatalidade (BAHLS, 2002).

Embora a ideação suicida seja comum em crianças escolares, as tentativas efetivas são menos comuns, aumentando com o passar da idade, assim como com o suicídio efetivamente cometido. Segundo o *United States Youth Risk Survey*, em publicação de 1990, de estudantes do ensino médio, 4% haviam tentado suicídio nos doze meses anteriores e 8%

ao longo da vida (BRENT, 1993; apud BAHLS, 2002). Como era de se esperar, as taxas de ideação suicida são ainda maiores, sendo de 12% a 25% em alunos do ensino fundamental e mais de 25% em alunos do ensino médio, segundo pesquisas comunitárias (BRENT, 1993; apud BAHLS, 2002). Há casos de tendência suicida e suicídio efetivo mesmo em crianças (SHAFII, SHAFII, 1992; apud BAHLS, 2002), bem como de aumento nos números, em relação a adolescentes. Taxas próximas a 10% correspondem ao número de suicídio juvenil tendo a depressão por motivação (BAHLS, 2002).

As causas da depressão infantil e adolescente podem ser exógenas ou endógenas. As causas exógenas envolvem estímulos psicológicos, sociais, familiares e escolares; as causas endógenas, por seu turno, envolvem condições fisiopatológicas e de herança genética (WEISSMAN et al., 1999; WICKRAMARATNE, 2000; RICE et al., 2002; apud CURATOLO, BRASIL, 2005).

O caso de ao menos um dos pais ter depressão se consiste num fator de risco para o surgimento de depressão no filho, visto que o histórico familiar de depressão aumenta o risco da patologia em ao menos três vezes (BAHLS, 2002). De estudo realizado por Garrison et al. (1990; apud BAHLS, 2002) com adolescentes, verificou-se que a condição familiar tem maior potencial de causar depressão no começo da adolescência do que condições estressoras externas. Nunes, Dario e Paulucci (1992; apud BAHLS, 2002) corroboraram que a presença de depressão ou outros transtornos de humor nos pais é relevante fator potencial de depressão em crianças e adolescentes.

Quanto às estruturas neurológicas envolvidas na fisiopatologia da depressão, a relação estrutura-atividade dos neurotransmissores e dos neurorreceptores ainda não é completamente conhecida (CORRÊA et al., 2021). Várias teorias têm sido defendidas ou estudadas como resposta à etiologia da depressão. Dentre tais teorias temos a monoaminérgica, a teoria dos neurorreceptores, a teoria do sistema neuroendócrino, dentre outras. A teoria monoaminérgica postula como causa a depleção de neurotransmissores monoaminérgicos (MALETIC, RAISON, 2009; apud BASTOS, 2020). A teoria dos neurorreceptores baseia-se na plasticidade dos neurorreceptores de monoaminas (quanto à sensibilidade e quanto ao número) (BASTOS, 2020), como justificativa para o tempo de latência entre o início da farmacoterapia e o início dos resultados. A teoria do sistema neuroendócrino, por sua vez, tem por objeto a estrutura do eixo Hipotálamo-Hipófise-

Adrenal, em sua regulação do cortisol, o qual causa estresse crônico oxidativo, gerando apoptose (ROSA, 2016; apud BASTOS, 2020).

Atualmente, já se dispõe de farmacoterapia efetiva para a depressão. Entretanto, o fato comum dos efeitos adversos e da incompletude no conhecimento da fisiopatologia da moléstia oportuniza um tratamento mais otimizado, mediante o avanço nas pesquisas sobre suas teorias fisiopatológicas.

FARMACOTERAPIA DA DEPRESSÃO E SEUS CRITÉRIOS

O tratamento farmacológico da depressão tem sido desenvolvido desde os anos 1950 (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012), consistindo-se na mais eficaz terapia disponível, tendo dirimido a morbidade e neutralizado a moléstia aos milhares no mundo (NEVES, 2015; apud LANNES, 2018).

Deve-se advertir, entretanto, que, antes de se iniciar a farmacoterapia, é necessário um esclarecimento clínico total da forma particular da patologia (CURATOLO, BRASIL, 2005), individualizando-se a seleção da medicação (LEE et al., 2000; apud CURATOLO, BRASIL, 2005).

Para a escolha medicamentosa para o paciente infantil, alguns critérios devem ser observados, dentre os quais a idade, a sintomatologia, a concomitância de outros medicamentos e a eventual presença de comorbidades (CURATOLO, BRASIL, 2005).

Outra advertência é que, possivelmente pela maior rapidez na metabolização hepática e filtração glomerular em crianças — causando uma depuração renal maior e volume sérico menor de medicamentos —, é comum que a dosagem medicamentosa em crianças e adolescentes seja maior do que a prescrita para adultos. Uma vez que tais condições fisiológicas evoluem gradualmente com o passar da idade, o prescritor deve ter a atenção de, sempre que preciso, alterar a dosagem (CURATOLO, BRASIL, 2005). Afortunadamente, porém, devido ao fato de que a semivida dos antidepressivos é longa, a administração de dose única diária é frequente (GOODMAN e GILMAN, 2012; apud LANNES, 2018).

A eficiência entre as classes de antidepressivos é razoavelmente equivalente, de modo que a escolha deve ser pautada principalmente nos efeitos colaterais, principal distinção entre tais medicamentos e suas classes (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

A primeira fase do tratamento visa a neutralizar os sintomas, dirimindo a morbidade, costumando manifestar resultados dentro de duas semanas (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), podendo ser em apenas uma até quatro semanas (STASSEN et al., 2007; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018). Após um prazo de oito semanas com fenômeno refratário por parte do organismo do paciente, porém, é recomendável mudar o medicamento (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Por outro lado, havendo sucesso nessa fase, passa-se à fase posterior, em que são mantidas a mesma frequência e dose (PRIEN, KUPFER, 1986; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), com a meta de prevenir recaídas nos sintomas. A última fase é opcional, sendo recomendável para casos de depressão crônica (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), podendo inclusive se dar por tempo indefinido (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

A observância dos protocolos e a exigência de profissionais habilitados na equipe multidisciplinar, salientando-se o farmacêutico, são pré-requisitos indispensáveis para o tratamento farmacológico, tendo o potencial de inibir o abandono do tratamento. A relação da faixa etária da criança com o medicamento conveniente, posologia, intervalos, via de administração (MUKATTASH et al., 2018; apud GUSMÃO et al., 2020), efeitos colaterais, comorbidades, concomitância medicamentosa e adesão à terapia, são alguns dos fatores sobre os quais o farmacêutico tem autoridade, podendo o mesmo atuar como consultor do médico prescritor.

Lamentavelmente, o fenômeno da automedicação no Brasil caracteriza-se pelo abuso e inadequação dos medicamentos (LANNES, 2018). O País está entre os dez maiores consumidores de fármacos do mundo (BOCK & TARANTINO, 2001; apud LANNES, 2018), com pelo menos 35% dos medicamentos adquiridos sem prescrição médica (AQUINO, BARROS, SILVA, 2010; apud LANNES, 2018).

A automedicação de antidepressivos na infância e adolescência tem o potencial de prejudicar o desenvolvimento de redes neurais importantes, que ocorre nessa fase etária (LANNES, 2018), além de outros inconvenientes, variando em gravidade e potencial fatal.

Os antidepressivos subdividem-se em classes farmacológicas (com base nos tipos moleculares e farmacodinâmica), dentre as quais estão os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), tricíclicos (ADTs), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs).

INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE (IMAOs)

Os IMAOs compõem o grupo dos primeiros fármacos indicados como antidepressivos (1ª geração). Sua farmacodinâmica envolve a inibição da monoaminoxidase (MAO), enzima que degrada monoaminas, incluindo serotonina e norepinefrina (MORENO, MORENO, SOARES, 1999). As principais isoenzimas da MAO são a MAO-A e MAO-B.

A MAO-A, isoenzima que degrada os neurotransmissores serotonina e norepinefrina (SILVA, FERNANDES, MARINI, 2019) é a isoenzima mais relacionada à depressão. A MAO-B, por seu turno, exerce papel relevante na prevenção de neurodegeneração, a exemplo do mal de Alzheimer (STAHL, 2000; apud LANNES, 2018), respondendo pelo metabolismo da dopamina (SILVA, FERNANDES, MARINI, 2019).

Originalmente, os IMAOs eram não seletivos e irreversíveis (LANNES, 2018), o que resultou em considerável restrição, pela gravidade das interações com determinados alimentos e fármacos, bem como pelos consideráveis efeitos colaterais. Devido a tais riscos, essa classe de antidepressivos são pouco utilizados na infância e adolescência, visto que demandam uma disciplinada restrição alimentar de tiramina (LANNES, 2018). Um resultado grave da falha nessa disciplina alimentar seria a Crise Hipertensiva, podendo resultar em morte ou acidente vascular cerebral (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018). Pelos riscos potencialmente fatais da interação com tiramina e crises hipertensivas, a prescrição de IMAOs para depressão demanda muito critério (MORENO, MORENO, SOARES, 1999).

Posteriormente, foram desenvolvidos novos IMAOs, com as variações da seletividade e reversibilidade (MORENO, MORENO, SOARES, 1999), a exemplo da moclobemida, com as vantagens de menos interação medicamentosa e menos efeitos colaterais.

Em que pese a associação com diversos efeitos adversos, a efetividade dos IMAOs parecia com a de outros antidepressivos, podendo ser adequados em caso de falha terapêutica no uso de antidepressivos de outras classes (SILVA, FERNANDES, MARINI, 2019). Seu efeito psicofarmacológico pleno tende a levar de 4 a 8 semanas de administração (MORENO, MORENO, SOARES, 1999).

Inibidores da MAO contam com diversas contraindicações e interações, quer alimentares, quer medicamentosas (MARQUES, 2013; apud SILVA, FERNANDES, MARINI, 2019). Ganho de peso, disfunção sexual e hipotensão postural (com risco de quedas), são listados como possíveis efeitos colaterais (MORENO et al., 1999; apud LANNES, 2018). Em alta taxa, os IMAOs podem acarretar insônia, convulsão e tremores (LANNES, 2018). Ademais, os IMAOs podem causar disfunções no metabolismo hepático de muitos medicamentos concomitantemente administrados (ROMEIRO, FRAGA, BARREIRO, 2003; apud CORRÊA et al., 2021).

O principal efeito colateral, porém, seria a crise hipertensiva, resultante da interação com alimentos ou medicações contendo tiramina. A tiramina, uma monoamina exógena, quando não metabolizada pela monoaminoxidase (MAO-A e MAO-B), interage com o neurônio pré-sináptico, liberando norepinefrina, dopamina e epinefrina, as quais causam tal crise (LANNES, 2018). Uma interação medicamentosa é passível de ocorrer entre IMAOs e ADTs, quer resultando em crise hipertensiva ou em síndrome serotoninérgica, ambas potencialmente fatais (BOYER, SHANNON, 2005; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS (ADTS)

Os ADTs também contam como uma das primeiras classes de antidepressivos desenvolvidos (MORENO, MORENO, SOARES, 1999). Sua ação se dá pela inibição da reabsorção, pelo terminal pré-sináptico, de dopamina e, sobretudo, de serotonina e norepinefrina (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), aumentando assim a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Assim como os ISRSs, têm como alvo imprescindível certos transportadores neurotransmissores, a exemplo do SERT (transportador de serotonina). Embora mais eficazes que os ISRSs em casos mais graves, revelam-se inferiores em casos mais brandos (BARBUI, HOTOPF, 2001; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

Por sua tendência em provocar graves efeitos adversos, ADTs não são os primeiros indicados para a farmacoterapia da depressão (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

De metanálise feita por Cuijpers et al. (2013; apud PEREIRA, 2019), concluiu-se que, de 32 estudos com pacientes vítimas de depressão maior, os tricíclicos mostraram-se suficientemente inferiores à psicoterapia empregada.

Tipicamente, os tricíclicos causam uma série de efeitos indesejáveis, por não serem seletivos, afetando neurorreceptores não relacionados à depressão, como os muscarínicos (colinérgicos) e histaminérgicos (LANNES, 2018), além de α e β adrenérgicos e vários serotoninérgicos, resultando em baixa tolerabilidade e toxicidade potencial (MORENO, MORENO, SOARES, 1999). Seu antagonismo quanto aos receptores histamínicos H_1 corroboram para efeitos sedativos; quanto aos receptores muscarínicos, contribui para o embotamento cognitivo; e quanto aos receptores α -adrenérgicos, para a hipotensão ortostática (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

Em geral, os tricíclicos não são recomendáveis para crianças e adolescentes, não superando o placebo em algumas pesquisas e devido aos efeitos adversos que apresentam (CURATOLO, BRASIL, 2005). O tratamento de crianças e adolescentes com ADTs só deve ser sugerido quando no mínimo dois ISRSs apresentam resposta refratária, pois há exceções nas quais os tricíclicos mostram-se eficazes (SCIVOLETTO, TARELHO, 2002; apud LANNES, 2018). Segundo Moreno, Moreno e Soares (1999), cerca de 70% de pacientes com depressão maior reagem bem a tricíclicos, fato que demonstra a eficiência dos tricíclicos no tratamento da patologia (HOLLISTER, 1981; apud BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

São a classe que mais apresenta efeitos adversos (GOODMAN, GILMAN, 2012; apud LANNES, 2018), o que é agravado pelo fato de que sua semivida é longa, podendo estender-se ainda mais em idosos (LANNES, 2018).

O mais relevante efeito adverso dos tricíclicos é sua grave toxicidade cardíaca, apresentando arritmias (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), não sendo recomendável a cardiopatas e justificando-se acompanhamento, inclusive a base de eletrocardiogramas (MILLER et al., 1998; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018). Sua toxicidade cardíaca envolve seus efeitos como catalisadores ou coadjuvantes de disfunções na condução e arritmias (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; apud FERNANDES, 2020). Sendo antiarrítmicos, apresentam o potencial de baixar

moderadamente a condução intraventricular ou obstá-la perigosamente (UNITED STATES PHARMACOPEIAL, 1999; apud MORENO, MORENO, SOARES, 1999).

Devido a sua não seletividade, IMAOs e ADTs apresentam potencial fatal, em caso de superdosagem (KESSEL, SIMPSON, 1995; apud MORENO, MORENO, SOARES, 1999). São vistos com mais reservas e critérios, se comparados aos antidepressivos de nova geração, devido aos efeitos colaterais e interações alimentares e medicamentosas (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)

Os ISRSs foram desenvolvidos com o fito de combater a correspondência dos ADTs com os neurorreceptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos (NEVES, 2015; apud LANNES, 2018), contando assim com menos efeitos colaterais e menos danos em caso de cardiopatia e abuso da dosagem, favorecendo uma melhor adesão à terapia e contando com baixo potencial de provocar arritmias, mesmo a altas doses (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; apud FERNANDES, 2020). Representam os antidepressivos mais prescritos, inclusive para crianças e adolescentes (LANNES, 2018), superando os IMAOs e tricíclicos quanto a tolerabilidade (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). O fato conhecido de que, ao contrário do sistema noradrenérgico (principal alvo dos ADTs), o sistema serotoninérgico amadurece em torno dessas faixas etárias justifica esse fenômeno (PAPANIKOLAOU, 2005; apud CURATOLO, BRASIL, 2005).

796

Normalmente, após passarem, por exocitose, das vesículas sinápticas (no interior do neurônio pré-sináptico), para a fenda sináptica, as moléculas de 5-HTT (serotonina) são reabsorvidas pelo transportador de serotonina (5-HTT), no mesmo neurônio. Posto isso, os ISRSs inibem a ação das bombas de recaptção de 5-HTT (GUSMÃO et al., 2020), causando um acréscimo de seu número na fenda, para atuação em receptores pós-sinápticos específicos. De estudos feitos por Cheung et al. (2005; apud CURATOLO, BRASIL, 2005), tendo crianças e adolescentes como sujeitos, constatou-se a superioridade dessa classe sobre o placebo.

A fluoxetina, por exemplo, um ISRS de semivida longa, foi o único antidepressivo liberado pela *Food and Drug Administration* para crianças desde os oito anos de idade (CURATOLO, BRASIL, 2005) e é a primeira e mais óbvia escolha medicamentosa da

infância à adolescência (WONG, 2004; apud CURATOLO, BRASIL, 2005). Embora ela tenha como efeito colateral a redução do apetite, sendo comum a perda de peso, tal efeito é neutralizado com o passar do tempo (CALDEIRA, 2014; SANTOS, BELO, 2017; apud LUCAS, 2019).

De dois ensaios clínicos envolvendo 376 crianças e adolescentes por 10 semanas, resultou que a setralina, outro ISRS, mostrou-se suficientemente superior ao placebo (WAGNER et al., 2003; apud CURATOLO, BRASIL, 2005). A eficácia do medicamento fez que Wong et al. (2004; apud CURATOLO, BRASIL, 2005) o recomendassem como segunda escolha para o tratamento de crianças e adolescentes. Com efeito, os ISRSs fluoxetina, sertralina e paroxetina costumam ter prioridade na seleção da farmacoterapia (LANNES, 2018). Segundo Pereira (2019) os ISRSs são a classe de antidepressivos mais prescritos, comparando-se com as demais classes, quanto ao critério dos efeitos colaterais.

Os efeitos colaterais dos ISRSs incluem insônia, cefaleia, perda de peso, irritabilidade, ansiedade e disfunções sexuais (menos relevantes a crianças e adolescentes) (GOODMAN e GILMAN, 2012; apud LANNES, 2018), fadiga, mucosas secas, náusea, constipação, hipotensão (PEREIRA, 2019), agitação e distúrbios do sono (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; apud FERNANDES, 2020). Pela influência no receptor 5HT₃, os ISRSs também podem causar efeitos colaterais gastrintestinais como: diarreia, vômitos e náuseas (EDWARDS, ANDERSON, 1999; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

Alguns dos efeitos colaterais dos ISRSs envolvem a inibição de isoenzimas do CYP450, a exemplo de paroxetina e fluoxetina, quanto ao CYP2D6 (DESMARAIS, LOOPER, 2009; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), razão por que não devem ser usados juntamente com ADTs (LANNES, 2018). Interações medicamentosas decorrentes da inibição do sistema CYP devem ser levadas em conta quando da escolha do fármaco, visto que esse sistema é envolvido no metabolismo de diversos medicamentos, inclusive da maioria dos antidepressivos (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Especialmente no caso de fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina, a inibição que causam em uma série de isoenzimas da CYP450 pode causar interação com outros fármacos. Tal ocorre menos no caso de sertralina, citalopram e escitalopram (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; apud FERNANDES, 2020). Interações medicamentosas que abusem da concentração de 5-HTT (por exemplo, com IMAOs), são também perigosas, podendo

resultar em síndrome serotoninérgica, uma condição grave e potencialmente fatal (HIEMKE, HARTTER, 2000; BACHMANN et al., 2006; apud CORRÊA et al., 2021). Igualmente, a concomitância de fluoxetina com IMAO também pode causar síndrome neuroléptica maligna (RODRIGUEZ, FAJARDO, 2018; apud LUCAS, 2019). No caso de pacientes diabéticos, uma advertência relevante é que tanto fluoxetina como sertralina podem afetar a taxa glicêmica (LUCAS, 2019). A paroxetina, por seu turno, está relacionada também a causas de ganho de peso (FAVA et al, 2000; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA (IRSNS)

Os IRSNs, ou inibidores duais, são outra classe recente de antidepressivos. Originalmente, por detrás da motivação de seu desenvolvimento estava o ideal de uma ação similar à dos tricíclicos, inibindo tanto SERT quanto NET (transportador proteico de norepinefrina), salvaguardando somente a tolerabilidade do fármaco, não encontrada nos ADTs (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Seu mecanismo de ação se consiste basicamente na inibição da recaptação dos neurotransmissores serotonina e norepinefrina, aumentando a disponibilidade dos mesmos na fenda sináptica (STULZER et al., 2007; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

798

Em determinadas metanálises, Os IRSNs revelaram-se superiores em pacientes que não obtiveram sucesso com a terapia a base de ISRSs ou com nível mais alto de depressão (PAPAKOSTAS et al., 2008; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018). De estudos comparativos, constatou-se que o índice de melhora da patologia é melhor no caso da venlafaxina em detrimento de fármacos ISRSs (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

A venlafaxina, um IRSN, é bastante tolerável, envolvendo menos riscos de interações medicamentosas, por ter menor afinidade pelas isoenzimas do CYP450 e pelos receptores α -adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018). Trata-se dum medicamento que conta com menos interações medicamentosas que os ISRSs e efetivo em depressões severas (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; apud FERNANDES, 2020). Contudo, formulações de liberação prolongada de seu princípio ativo,

que permitem maior intervalo entre as doses e taxas séricas mais razoáveis, com liberação gradual, são preferíveis, pois sua forma de liberação imediata pode desencadear hipertensão arterial sistêmica diastólica (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Sua forma de liberação prolongada, portanto, apresenta menos efeitos colaterais e menos fenômenos de descontinuação, com semivida de 15 a 21 horas (RUDOLPH et al., 1998; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018). Visto que com a duloxetina (outro IRSN) não ocorre o mesmo, embora ela também iniba o transportador de norepinefrina (NET), a causa, no caso da venlafaxina, deve ser outra (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012). Faz-se necessário, portanto, um acompanhamento atento do tratamento, no que concerne ao nível da pressão arterial, visto que o fármaco em questão é dose-dependente (NEVES, 2015; apud LANNES, 2018). Embora todos os IRSNs tenham o potencial de elevar a pressão arterial, o risco é maior no caso da venlafaxina (THASE et al., 1998; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), sobretudo a doses mais altas (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; apud FERNANDES, 2020).

Outro fato a que se deve estar advertido é que a duloxetina e a venlafaxina são eliminados pela fisiologia hepática e renal, razão por que são não recomendáveis a portadores de insuficiência hepática ou insuficiência renal (GOODMAN e GILMAN, 2012; apud LANNES, 2018). Ao menos, no caso da venlafaxina, deve-se prescrever doses reduzidas do padrão, para pacientes com insuficiência hepática ou renal (BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

Alguns dos efeitos colaterais da venlafaxina, passíveis de ocorrer, são: distúrbios sexuais, insônia, perda de peso e agitação (TENG, HUMES, DEMETRIO, 2005; apud FERNANDES, 2020).

Outro IRSN, a desvenlafaxina (metabólito demetilado da venlafaxina), é bastante recomendável para enfermos em uso concomitante de outros medicamentos ou comorbidades, por apresentar pouco risco de interações medicamentosas (PARKS et al., 2005; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018), baixa inclinação por receptores α -adrenérgicos, histaminérgicos e muscarínicos, além de irrisória inibição das isoenzimas do CYP₄₅₀ (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

Os efeitos colaterais típicos dessa classe assemelham-se aos vistos com os ISRSs, a saber, gastrintestinais e sexuais. Cefaleia, nervosismo, tontura, insônia, sonolência, visão

embaçada, xerostomia, ansiedade, falta de energia e perda de peso também podem ocorrer (NEVES, 2015; GOODMAN e GILMAN, 2012; apud LANNES, 2018).

Seus efeitos colaterais respondem a sua farmacodinâmica serotoninérgica e noradrenérgica, neste último caso, com adversidades tais como: taquicardia, xerostomia, midríase, sudorese e constipação (WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

Sua associação com ISRS ou IMAO tem o potencial de desencadear a síndrome serotoninérgica (BOYER, SHANNON, 2005; apud WOICIEKOSKI, FRONZA, LISE, 2018).

CONCLUSÃO

A importância do transtorno depressivo maior para a saúde pública é incontestável, quer seja pelo comprometimento que acarreta no bem-estar do indivíduo que sofre da patologia, quer seja pelas disfunções e improdutividade que causa em diversos âmbitos da humanidade.

A relação clássica que a depressão tem com o suicídio, seja ele meramente idealizado, tentado ou consumado é prova clara de tal importância e urgência no cuidado ao paciente deprimido.

Embora com certa demora, as comunidades científicas enfim atinaram para o fato de que a depressão também acomete crianças e adolescentes e não somente adultos. As formas características com que a patologia se apresenta em cada faixa etária, evoluindo com o passar dos anos, revelam-se indispensáveis, tanto para a mera suspeita da doença, para um diagnóstico idôneo, como para servir de critério na terapia a ser empregada — o que inclui a farmacológica. Tais idiosincrasias demandam pesquisas e estudos científicos que padronizem otimizada mente diagnósticos corretos, legando presteza e assertividade ao tratamento.

Não raro, crianças e adolescentes, nas várias idades, com depressão, demandam acompanhamento e monitoramento terapêuticos, com alterações no fármaco empregado, nas doses e na frequência, com vistas a dirimir a moléstia, seus sintomas e a morbidade inerente a ela.

A seleção farmacoterapêutica deve ter como critérios balizadores tanto a eficácia dos fármacos, como seus efeitos colaterais, interações (medicamentosas e alimentares) e

eventuais comorbidades. Com efeito, o papel perito do farmacêutico revela-se crucial dentro da equipe multidisciplinar de saúde. Faz-se necessária uma mudança cultural na sociedade que contorne o fenômeno lastimavelmente corriqueiro da automedicação leiga, considerando-se as previsíveis adversidades que costumam ocorrer em decorrência de tal fenômeno.

A farmacoterapia disponível tanto é eficaz contra a depressão maior como é, reconhecidamente, a forma mais eficaz de terapia. Ainda assim, a prescrição farmacológica deve atender a critérios, visto que os fármacos apresentam o potencial de causar efeitos adversos ou interações.

Com o passar do tempo, inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) têm se desenvolvido para formas mais seletivas e reversíveis, atenuando o temor inerente às primeiras formas. Quanto aos tricíclicos, em que pesem a irrisória seletividade e os graves e numerosos efeitos adversos (salientando-se a importante toxicidade cardíaca), mantêm-se como alternativa significativamente eficaz em exceções e casos de depressão severa, inspirando até mesmo novas gerações de antidepressivos, tais como os IRSNs. Estes despontam como alternativa adicional aos ISRSs, embora semelhantes — em mecanismo de ação e perfil de efeitos colaterais —, suficientemente superiores em alguns casos, tais como em certos efeitos colaterais e em casos de depressão mais grave. Os ISRSs, por seu turno, ainda ocupam lugar central como os antidepressivos mais prescritos, devido a sua reconhecida eficácia, bem como pelo perfil razoavelmente tolerável de efeitos colaterais. Contudo, a inibição considerável que alguns de seus exemplares causa em determinadas enzimas do CYP450, causando interação com medicamentos concomitantemente usados, representa um risco a se estar advertido.

Todos os antidepressivos disponíveis apresentam riscos, tanto quanto a efeitos colaterais, como quanto a interações (medicamentosas ou alimentares). No entanto, é animador o fato de que o conhecimento acerca de sua farmacocinética e farmacodinâmica, embora não completo, é suficiente para recuperar um sem-número de vítimas de depressão. O prosseguimento nas pesquisas e teorias sobre a fisiopatologia da depressão, com o passar do tempo, pode render bons frutos num futuro não distante, quer no desenvolvimento de novos fármacos, quer no aprimoramento e otimização dos antidepressivos já existentes, bem como de novos padrões protocolares para a prescrição de antidepressivos.

REFERÊNCIAS

BAHLS, Saint-Clair. **Aspectos Clínicos da Depressão em Crianças e Adolescentes.** *Jornal de Pediatria*, vol. 78, n. 5, p. 359-366, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/XNZvJXVVDXtP9xm6ddZbsWg/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 30/09/2021.

BASTOS, S. V. B.. **Neuroquímica da Depressão: uma Revisão Integrativa.** 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Faculdade Nova Esperança de Mossoró, Mossoró, 2020. Disponível em: <http://www.sistemasfacenern.com.br/repositorio/admin/acervo/239297ddc5e87cf2c08d4aazefcf895e.pdf>. Acesso em: 30/09/2021.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.

802

CORRÊA, L. T.; et al.. **Efeitos Indesejáveis e Respostas Farmacológicas dos Antidepressivos.** *Revista Revinter*, vol. 14, n. 1, p. 24-42, 2021. Disponível em: [http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=download&path\[\]=461&path\[\]=647&path\[\]=](http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal=toxicologia&page=article&op=download&path[]=461&path[]=647&path[]=). Acesso em: 09/09/2021.

CURATOLO, E.; BRASIL, H.. **Depressão na Infância: Peculiaridades no Diagnóstico e Tratamento Farmacológico.** *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Rio de Janeiro, vol. 54, n. 3, p. 170-176, 2005. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/sites/portal.fiocruz.br/files/publique/bipolar_heloisa_brasil.pdf. Acesso em: 01/09/2021.

FERNANDES, S. A. F.. **Acompanhamento Farmacoterapêutico de Pacientes com Depressão e/ou Transtornos de Ansiedade em Centro de Atenção Psicossocial: do Ensaio**

Clínico à Implantação do Serviço. 2020. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/56619/1/2020_tese_saffernandes.pdf. Acesso em: 30/09/2021.

GUSMÃO, A. B. de; et al.. **Tratamento da Depressão Infantil: Atuação Multiprofissional do Psicólogo e do Farmacêutico.** Revista Temas em Saúde, João Pessoa, vol. 20, n. 1, p. 428-450, 2020. Disponível em: <https://temasensaude.com/wp-content/uploads/2020/02/20125.pdf>. Acesso em: 22/09/2021.

LANNES, A. S.. **Uso de antidepressivos na infância e adolescência.** 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2018. Disponível em: <https://www2.ufjf.br/farmacia//files/2015/04/TCC-Amanda-Soares-Lannes.pdf>. Acesso em: 04/09/2021.

LUCAS, B. B.. **Farmacoterapia da Obesidade: Uma Revisão da Literatura.** 2019. Monografia (graduação) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2019. Disponível em: <http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/xmlui/handle/riufcg/8269>. Acesso em: 03/09/2021.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M.. **Psicofarmacologia de Antidepressivos.** Revista Brasileira de Psiquiatria, vol. 21, suplemento: 24-40, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 01/10/2021.

PEREIRA, B. R. A.. **A Psicoterapia é Mais Eficaz do que a Farmacoterapia no Tratamento da Depressão Major?** 2019. Dissertação (Mestrado) - Universidade do Porto, Porto, 2019. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/121437/2/343995.pdf>. Acesso em: 30/09/2021.

PEREIRA, T. A.; et al.. **Concepção dos Usuários do Centro de Atenção Psicossocial Acerca da Eficácia do Tratamento com Antidepressivos.** Revista Multidisciplinar e de Psicologia, vol. 13, n. 48, p. 312-324, 2019. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/download/2277/3437>. Acesso em: 30/09/2021.

SANTOS, K. P.; SILVA, G. E.; MODESTO, K. R.. **Perigo dos Medicamentos para Emagrecer.** Revista de Iniciação Científica e Extensão, vol. 2, n. 1, p. 37-45, 2019. Disponível em: <https://revistasfacesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/download/140/95/172>. Acesso em: 02/09/2021.

SCAZUFCA, M.; MATSUDA, C. M. C. B.. **Revisão Sobre a Eficácia de Psicoterapia vs. Farmacoterapia no Tratamento de Depressão em Idosos.** Revista Brasileira de Psiquiatria, vol. 24, suplemento: 64-69, 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/tPQ8C5T9JKZf9Yrs9935xjp/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 30/09/2021.

SILVA, S. Z. da; FERNANDES, C. S. E.; MARINI, D. C.. **Avaliação da Farmacoterapia dos Pacientes Atendidos na Farmácia de Psicotrópicos do Sistema Único de Saúde (SUS) de Mogi Guaçu.** Revista Foco, n. 16, 2019. Disponível em: <http://www.revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/download/754/135>. Acesso em: 27/09/2021.

WOICIEKOSKI, J. V. B.; FRONZA, D.; LISE, A. M. R.. **Tratamento Farmacológico Disponível no Brasil da Depressão Maior: Uma Revisão Literária.** Revista Thêma et Scientia, vol. 8, n. 2, p. 194-224, 2018. Disponível em: <http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/download/935/900>. Acesso em: 10/09/2021.