

## PRINCÍPIOS DO USO DE MEDICAÇÕES PSICOTRÓPICAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Edição 2019

**Boris Lorberg, Chiara Davico, Dmytro Martsenkovskiy &  
Benedetto Vitiello**

**Edição em Português**

**Editores: Felipe Matos Melo Campos, Flávio Dias Silva  
Tradutores: Maylla Gomes Xavier e Yasmin Secundo Melo**



**Boris Lorberg MD,  
MBA**

Professor Assistente de  
Psiquiatria e Pediatria,  
Faculdade de Medicina da  
Universidade de  
Massachusetts, Worcester, MA,  
EUA

Conflito de interesse: nenhum  
relatado.

**Chiara Davico MD**

Neuropsiquiatria da Criança e  
do Adolescente, Universidade  
de Turim, Hospital Infantil  
Regina Margherita, Itália

Conflito de interesse: nenhum  
relatado.

Esta publicação é direcionada para profissionais em treinamento ou em atividade no campo da Saúde Mental e não para o público em geral. As opiniões expressas são as dos autores e não necessariamente representam o ponto de vista do Editor ou da IACAPAP. Esta publicação busca descrever os melhores tratamentos e condutas baseados nas evidências científicas disponíveis e avaliadas pelos autores no momento da escrita da mesma e esses podem mudar de acordo com o resultado de novas pesquisas. Os leitores devem aplicar tal conhecimento em pacientes em concordância com as diretrizes e leis do respectivo país de atuação. Algumas medicações podem não estar disponíveis em alguns países e os leitores devem consultar as informações específicas das drogas, pois nem todas as dosagens e efeitos adversos são mencionados. Organizações, publicações e *websites* são citados e *linkados* para ilustrar problemas ou como fonte de mais informações. Isso não significa que os autores, o Editor ou a IACAPAP endossam seus conteúdos ou recomendações, os quais devem ser criticamente avaliados pelo leitor. *Websites* também podem mudar ou deixar de existir.

©IACAPAP 2020. Essa é uma publicação de livre acesso sob a [Licença Creative Commons Attribution Non-commercial](#). Uso, distribuição e reprodução em qualquer meio são permitidos sem permissão prévia desde que o trabalho original seja devidamente citado e o uso seja não comercial.

Sugestão de citação: Mares S, Woodgate S. *The clinical assessment of infants, preschoolers and their families*. In Rey JM, Martin A (eds), *IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health*. (edição em Português; Dias Silva F, ed). Genebra: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2020.

A falta de acesso adequado e justo aos cuidados de saúde mental pediátrica há muito tempo vem sendo um fenômeno triste e universal. De acordo com um relatório da OMS de 2003, 44% -70% dos jovens com doença mental em países de alta renda não receberam tratamento de saúde mental em qualquer momento. Em países de baixa e média renda (*low- and middle- incoming countries* - LAMICs), essa diferença foi mais próxima de 90%. Mais de 90% dos LAMICs não tinham programas de saúde mental que incluíam crianças e adolescentes (OMS, 2003).

Não obstante as generalizações acima, a psicofarmacoterapia é praticada no contexto dos sistemas regionais de saúde mental. Prescrever varia muito, tanto entre países como dentro dos mesmos. Essa variabilidade não pode ser totalmente explicada por diferenças na nosologia ou na prevalência da doença, assim sugerindo que fatores culturais, geográficos, econômicos, regulatórios e outros desempenham um papel importante nas práticas de prescrição (Vitiello, 2008) (consulte a Tabela A.7.1).

Em relação a outras áreas da medicina, a percepção de transtornos psiquiátricos parece ser mais influenciada por valores culturais. Por exemplo, uso de estimulantes para o TDAH nos EUA é maior entre a população branca do que entre as crianças de origem afro-americana ou hispânica (Cohen *et al*, 2013). O uso de medicamentos estimulantes é menor na costa oeste dos EUA do que no resto do país (Zuvekas & Vitiello, 2012). Essas diferenças étnicas parecem ser independentes de fatores econômicos. Os níveis de preocupação dos pais sobre os riscos de dependência de adolescentes são diferentes entre culturas, com pais de crianças africanas e hispânicas expressando mais preocupações do que pais de crianças brancas (Zhu *et al*, 2009).

Dmytro Martsenkovskyi MD  
Departamento de Psiquiatria e Narcologia, Universidade Nacional Médica de Bogomolets, Kiev, Ucrânia  
Conflito de interesse: nenhum relatado.

Benedetto Vitiello MD  
Professor de Neuropsiquiatria da Criança e do Adolescente, Universidade de Turim, Itália, & Professor (adjunto) de Psiquiatria, Universidade Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, EUA  
Conflito de interesse: consultor para Shire e Medice 2018 e 2019.

**Tabela A.7.1 Fatores que podem contribuir para a variabilidade da prescrição de psicotrópicos**

Fator	Exemplos
Diferenças geográficas em nosologia	Alguns países da UE confiam no sistema de classificação da CID, enquanto o DSM é preferido nos EUA.
Variações geográficas no diagnóstico	O TDAH pode ser subdiagnosticado em algumas áreas e superdiagnosticado em outras.
Prevalência da psicopatologia	Os suicídios consumados variam de acordo com o país.
Cultural	Intervenções psicossociais preferidas aos tratamentos medicamentosos em algumas culturas, mas não em outras.
Econômico	Capacidade de fabricação insuficiente; finanças pessoais limitadas.
Diferenças nos serviços de saúde	Países com sistema de saúde universal têm melhor consistência na farmacoterapia.
Regulação	Proibição de algumas medicações em alguns países (ex: estimulantes, buprenorfina).
Disparidade racial	A prescrição de estimulantes para o TDAH é maior para brancos em relação aos jovens não brancos nos EUA.
Comercialização	Medicamentos de marca são comercializados (especialmente em países de alta renda), enquanto os genéricos não são.

Em relação a outros países de alta renda, uso de medicamentos psicotrópicos é substancialmente mais alto nos EUA; por exemplo, 80% do uso mundial de psicoestimulantes se encontra nos EUA. Estima-se que cerca de 3,5% das crianças americanas sejam tratados com medicamentos estimulantes para o TDAH, e o uso tem sido consistentemente aumentando ao longo dos anos (Zuvekas & Vitiello, 2012). Da mesma forma, o uso de antidepressivo e antipsicóticos é muitas vezes maior nos EUA do que em outros países (Fegert *et al.*, 2006).

O uso de medicamentos psicotrópicos é substancialmente mais alto nos EUA do que em outros países desenvolvidos.

Além disso, as diferenças nas taxas de prescrição parecem ser influenciadas por fatores econômicos. Por exemplo, há uma variação significativa entre os países nas prescrições para o tratamento de comorbidades associadas ao transtorno do espectro autista, com uma correlação entre produto interno bruto *per capita* e taxas de prescrição (Hsia *et al.*, 2014). É provável que os esforços de marketing da indústria farmacêutica tenham um papel significativo nas práticas de prescrição.

No geral, as abordagens aos cuidados de saúde mental variam consideravelmente com base nos fatores culturais. As implicações dessa variabilidade no desfecho da doença e no prognóstico do paciente é sério e ainda precisa ser entendido.

## CONTEXTO HISTÓRICO E QUESTÕES ESSENCIAIS

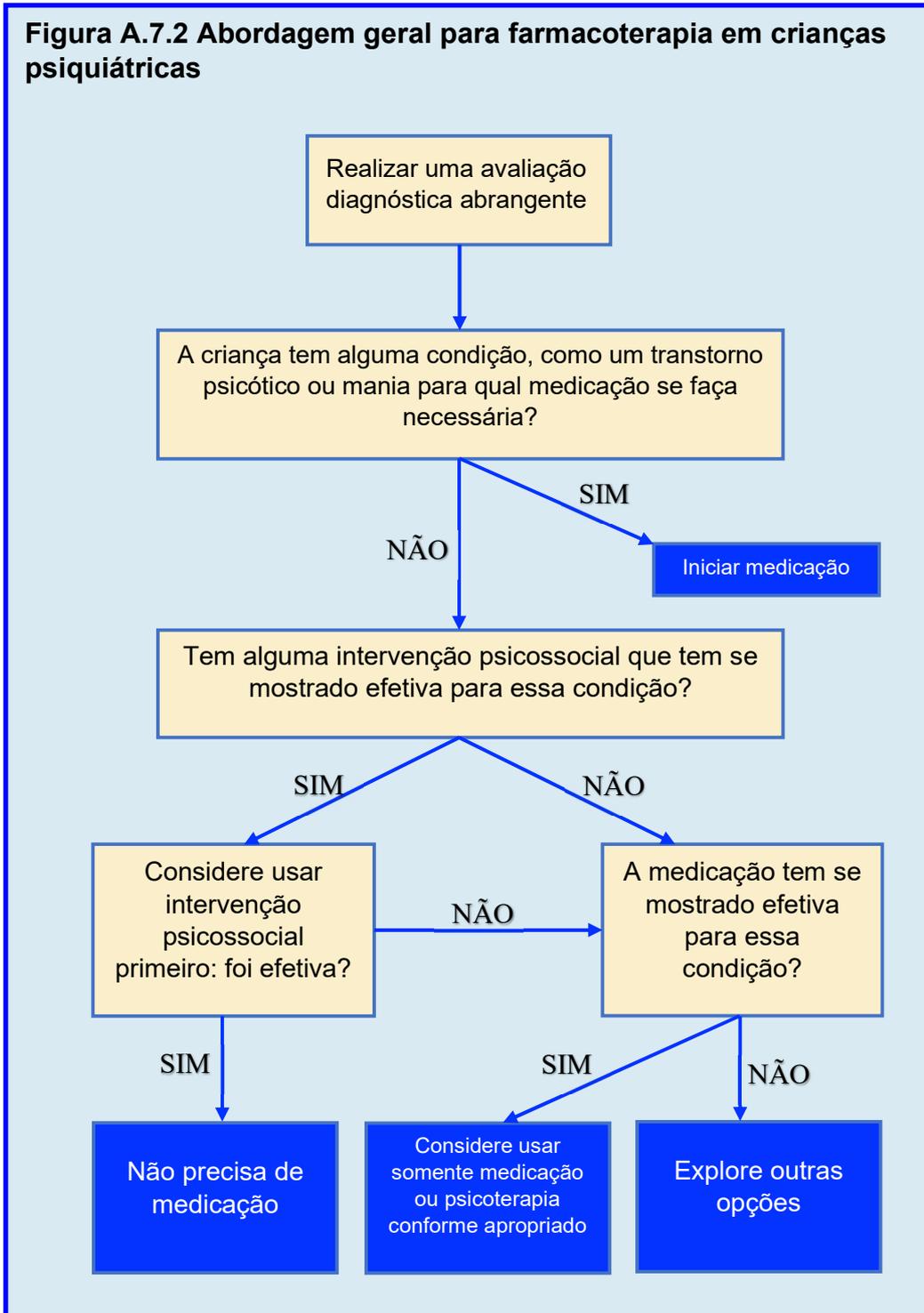
Medicamentos para tratar doenças mentais (psicotrópicos) tornaram-se cada vez mais utilizados na psiquiatria da infância e da adolescência em todo o mundo. Desde a descoberta acidental por Bradley dos efeitos das anfetaminas na hiperatividade de crianças em 1937 até os ensaios clínicos multicêntricos do século 21, a psicofarmacologia pediátrica evoluiu de uma área de pesquisa para um padrão de cuidados clínicos (Vitiello & Davico, 2018). No entanto, o papel da farmacoterapia na saúde mental pediátrica continua sendo objeto de debate e controvérsias. Com exceção notável dos medicamentos para o TDAH - que foram introduzidos para população pediátrica e subsequentemente estendida a adultos - a maioria dos medicamentos psicotrópicos foram desenvolvidos para tratar condições psiquiátricas em adultos e só mais tarde estendidos para crianças. Preocupações apropriadas foram levantadas sobre a validade da aplicação de categorias de diagnóstico para adultos a crianças e a validade de extrapolar informações de segurança e eficácia coletadas de adultos para crianças.

Pesquisas crescentes forneceram uma melhor compreensão dos benefícios e riscos do uso pediátrico de alguns psicotrópicos. Para muitos outros, no entanto, a base de conhecimento atual está incompleta. Essa inadequação é especialmente evidente com respeito ao uso a longo prazo. Na psiquiatria, os medicamentos raramente são curativos e o tratamento a longo prazo é muitas vezes necessário, levantando assim preocupações sobre a persistência do efeito terapêutico e a segurança da exposição prolongada a agentes psicotrópicos numa fase de tão rápido desenvolvimento. Uma questão relacionada é se tratamento na infância levará a melhores resultados funcionais mais tarde na vida. Infelizmente, ensaios clínicos controlados são geralmente breves e estudar a longo prazo os efeitos do tratamento são metodologicamente difíceis.



Em 1937, Charles Bradley, psiquiatra, administrou dl-anfetamina para crianças "problemáticas" no Bradley Home em Providence, Rhode Island (EUA), em uma tentativa de aliviar dores de cabeça. Bradley notou um desempenho inesperado: melhora na performance escolar, interações sociais e respostas emocionais. Os estudos de Bradley foram amplamente ignorados por quase 25 anos. No entanto, eles se mostraram um precursor importante para estudos sobre o uso de anfetaminas no TDAH (Strohl, 2011).

**Figura A.7.2 Abordagem geral para farmacoterapia em crianças psiquiátricas**



“Mas a família e muitos amigos foram julgadores: como poderíamos colocar um menino de 5 anos de idade em medicação, especialmente um tão inteligente quanto nosso filho, que havia aprendido a ler antes dos quatro anos de idade? Eles pareciam supor que ele era diferente porque era muito inteligente. Enfim, a lógica foi: muitos garotos são um pouco difíceis de lidar nessa idade, e isso não é um motivo para colocar um garoto de 5 anos em medicação. Eles concluíram que o problema era que eu era psiquiatra. Claramente, eu estava patologizando um garoto que estava apenas sendo um garoto. De que outra forma você poderia esperar que uma mãe psiquiatra lide com um menino agitado e indisciplinado de cinco anos, além de colocá-lo em uso de medicamentos?” (Gold, 2010).

Neste capítulo, esperamos fornecer aos médicos elementos-chave e uma visão geral para a farmacoterapia de transtornos psiquiátricos durante o desenvolvimento. Para informações mais detalhadas de medicamentos específicos, os leitores serão referenciados aos capítulos que abordam os transtornos mais relevantes e correspondentes.

## QUANDO USAR MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS EM JOVENS?

Faltam evidências da eficácia e segurança a longo prazo dos tratamentos farmacológicos em crianças e adolescentes.

Uma avaliação diagnóstica abrangente e uma formulação psicossocial é o primeiro passo necessário (Figura A.7.2). Pacientes com transtornos psicóticos frequentemente requerem tratamento farmacológico como primeiro passo para controlar os sintomas e restaurar a funcionalidade. Para mais detalhes sobre o tratamento farmacológico da psicose, consulte [Capítulo H.5.1](#).

Pacientes com transtornos não psicóticos podem frequentemente ser tratados com sucesso com primeiro com intervenções não farmacológicas. Por exemplo, a terapia comportamental pode ser um primeiro passo eficaz no tratamento de pacientes com depressão maior leve, TOC e transtornos de ansiedade. Nem todas as crianças, no entanto, melhoram com puramente intervenções psicossociais e, para elas, medicamentos podem ser necessários para melhorar sua funcionalidade. Note-se que psicoterapia e medicação não são mutuamente excludentes: em muitas condições, como depressão e ansiedade, uso combinado foi descoberto como mais benéfico do que a monoterapia (Vitiello, 2009a).

Uma consideração importante na escolha entre as opções terapêuticas é o nível da evidência que apoia a eficácia e a segurança do tratamento para a condição específica e a idade da criança (Gray, 1997). Assim, o nível mais forte das evidências provém de pelo menos uma revisão sistemática de múltiplos, e bem desenhados, ensaios clínicos randomizados e controlados (Tipo I). Um nível mais baixo de evidência utiliza-se de pelo menos um ensaio randomizado controlado (Tipo II).

Graças à pesquisa clínica realizada desde os anos 90, há uma crescente evidência para a eficácia a curto prazo de muitos medicamentos (resumidos em Tabela A.7.3). Com menor força é a evidência de sua efetividade a longo prazo e sua segurança. Para mais detalhes sobre a avaliação das evidências do tratamento, consulte o [Capítulo A.6](#) e Figura A.6.8.

Vários estudos de descontinuação controlados por placebo mostraram que o tratamento a longo prazo pode ser efetivo na manutenção de melhorias e prevenção recorrência dos sintomas. Por exemplo, em jovens que sofrem de depressão, continuar o tratamento antidepressivo reduz significativamente o risco de recidiva (Emslie *et al*, 2008). Da mesma forma, descontinuar a risperidona em crianças com autismo e transtornos comportamentais aumentam o risco de recorrência de agressões, lesões pessoais e birras em comparação com o tratamento contínuo (*Research Units on Pediatric Psychopharmacology – Rupp – Autism Network*, 2005a). Além disso, um número estudos naturalísticos de acompanhamento fornecem informações úteis de resultados a longo prazo de jovens tratados por vários anos, embora os efeitos do tratamento sejam de difícil determinação devido à carência de uma condição-controle.

Além do nível de evidência de cada medicamento, os clínicos também precisam entender as normas regulatórias. Alguns psicotrópicos receberam aprovação de indicações pediátricas pelas agências reguladoras de medicamentos (ou seja, o FDA no EUA ou EMA na União Européia), enquanto outros são usados sem indicação formal.

**Tabela A.7.3 Medicamentos psicotrópicos selecionados e seus níveis de evidência de eficácia em crianças (<18 anos)**

Medicação	Condição	Evidência de eficácia <sup>1</sup>	Indicação aprovada pela FDA nos EUA e idade, em anos, para qual é aprovada
Metilfenidato e dextetilfenidato	TDAH	Nível I	Maiores ou iguais a 6
Anfetaminas	TDAH	Nível I	Maiores ou iguais a 3
Atomotexina	TDAH	Nível I	Maiores ou iguais a 6
Clonidina	TDAH Síndrome de Tourette	Nível I Nível I	Maiores ou iguais a 6
Guanfacina	TDAH	Nível I	Maiores ou iguais a 6
Fluoxetina	Depressão maior TOC TAG/TAS	Nível I Nível II Nível II	Maiores ou iguais a 8 Maiores ou iguais a 7
Sertralina	TOC Depressão maior TAG/TAS	Nível I Nível II Nível I	Maiores ou iguais a 6
Citalopram	Depressão maior	Nível II	
Escitalopram	Depressão maior	Nível I	Maiores ou iguais a 12
Fluvoxamina	TOC TAG/TAS	Nível II Nível I	Maiores ou iguais a 7
Venlafaxina	Depressão maior	Nível V	
Bupropiona	TDAH Depressão maior	Nível II Nível V	
Clomipramina	TOC	Nível II	Maiores ou iguais a 10
Haloperidol	Síndrome de Tourette Psicose Hiperatividade, problemas comportamentais severos, hiperexcitabilidade explosiva	Nível I Nível II Nível II	Maiores ou iguais a 3 Maiores ou iguais a 3 Maiores ou iguais a 3
Pimozida	Síndrome de Tourette	Nível I	Maiores ou iguais a 12
Risperidona	Esquizofrenia Transtorno bipolar Agressividade  Síndrome de Tourette	Nível II Nível I Nível I  Nível I	Maiores ou iguais a 13 Maiores ou iguais a 10 "Irritabilidade" no autismo: 5-16 anos de idade
Quetiapina	Esquizofrenia Transtorno bipolar	Nível II Nível II	Maiores ou iguais a 13 Maiores ou iguais a 10
Aripiprazol	Esquizofrenia Transtorno bipolar Agressividade	Nível II Nível II Nível I	Maiores ou iguais a 13 Maiores ou iguais a 10 "Irritabilidade" no autismo: Maiores ou iguais a 6 anos de idade
Olanzapina	Esquizofrenia Transtorno bipolar	Nível II Nível II	Maiores ou iguais a 13 Maiores ou iguais a 10

**Tabela A.7.3 (Continuação). Medicações psicotrópicas selecionadas e seus níveis de evidência de eficácia em crianças (<18 anos)**

Medicação	Condição	Evidência de eficácia	Indicação aprovada pela FDA nos EUA e idade, em anos, para qual é aprovada
Lítio	Transtorno bipolar Agressividade	Nível III Nível II	Maiores ou iguais a 7
Valproato <sup>2</sup>	Transtorno bipolar Agressividade	Nível II Nível II	
Carbamazepina <sup>2</sup>	Transtorno bipolar	Nível V	
Oxcarbazepina <sup>2</sup>	Transtorno bipolar	Nível V	
Lamotrigina <sup>2</sup>	Depressão bipolar	Nível V	

TDAH: transtorno de déficit de atenção e hiperatividade; TOC: Transtorno obsessivo-compulsivo; TAG: transtorno de ansiedade generalizada, TAS: transtorno de ansiedade social (fobia social).

<sup>1</sup>Nível de evidência: Tipo 1: forte evidência em pelo menos uma revisão sistemática de vários ensaios clínicos randomizados bem projetados. Tipo 2: forte evidência de pelo menos um ensaio clínico controlado, randomizado e projetado corretamente. Tipo 3: evidência de ensaios clínicos bem projetados sem randomização, estudos de grupo único, pré-pós, coorte, séries temporais ou estudos de caso-controle. Tipo 4: evidência de estudos não experimentais bem projetados provenientes de mais de um centro ou grupo de pesquisa. Tipo 5: opiniões de autoridades respeitadas, baseadas em evidências clínicas empíricas, estudos descritivos ou relatórios de comitês de especialistas.

<sup>2</sup>Aprovado para tratamento de epilepsia na infância.

Nos EUA, muitos medicamentos com um alto nível de evidência também tem uma aprovação da FDA - por exemplo, o metilfenidato é aprovado pela FDA para o TDAH em crianças com 6 anos ou mais (ver Tabela A.7.3). Por um lado, existem medicamentos que têm um alto nível de evidência, mas não têm aprovação da FDA - por exemplo, a sertralina possui nível de evidência Tipo I para eficácia em transtornos de ansiedade na infância, mas nenhuma indicação do FDA. Por outro lado, existem medicamentos que têm um nível de evidência baixo, mas com a aprovação da FDA - por exemplo, o haloperidol tem pouco evidência de eficácia entre pré-escolares, mas possui indicação da FDA para o uso pediátrico a partir dos 3 anos.

Da mesma forma, ensaios clínicos controlados apoiam a eficácia do metilfenidato em pré-escolares (de 3 a 6 anos) com TDAH, mas não tem indicação da FDA para uso antes dos 6 anos de idade, enquanto as anfetaminas, que não foram adequadamente avaliados em estudos controlados com menos de 6 anos, a aprovação da FDA começa aos 3 anos de idade. Assim, o status dos remédios no rótulo *versus* fora do rótulo resulta de evidências de efetividade, bem como outros fatores, incluindo o histórico e a regulamentação no contexto de sua introdução.

Essas inconsistências devem-se principalmente ao fato de o processo da aprovação do FDA não foi planejado para regular a prática clínica. Em vez disso, refletia os esforços legislativos dos EUA para regular a comercialização e venda por empresas farmacêuticas de novos medicamentos patenteados.

Os processos de aprovação do FDA sofreram muitas mudanças desde o seu início nos anos de 1940. Medicamentos mais antigos, como o haloperidol, apresentavam um efeito muito menos transparente e o processo de aprovação era mais orientado por especialistas, sem clareza do impacto das evidências. Com

todo respeito à sertralina, ela se tornou “genérica” (a duração da patente expirou) antes do aparecimento de evidências para transtorno de ansiedade generalizada pediátrica. Quando um medicamento se torna genérico, solicitar a aprovação do FDA (ou "rótulo") não faz mais sentido financeiro para os fabricantes, uma vez que acarreta grandes custos administrativos sem retorno para as empresas farmacêuticas. Como resultado, a grande maioria dos medicamentos usados na prática clínica em medicina geral e na psiquiatria, tanto para adultos quanto para crianças, são usados "off-label". O uso de um medicamento sem indicação formal não é, por si só, uma prática inadequada como muitas vezes é apoiado por evidências empíricas consideráveis e pode ser consistente com diretrizes de tratamento.

Esses conceitos são importantes para entender e explicar não apenas aos pais, mas também para os formuladores de políticas públicas. Por exemplo, autoridades de muitos países tomam decisões para comprar medicamentos com base no *status* de aprovação do FDA - ou de seu equivalente, Agência Europeia de Medicamentos - e não na evidência geral de eficácia e segurança.

A disponibilidade (*status* de fabricação, comércio, etc.) também afeta a prática da prescrição. Os exemplos variam desde a escassez transitória de lorazepam intramuscular nos EUA devido a problemas na cadeia de suprimentos até a virtual falta de psicoestimulantes na Ucrânia devido às complexidades da introdução de uma substância controlada numa democracia em desenvolvimento. A falta de medicamentos eficazes pode incentivar o crescimento de tratamentos alternativos que tanto não têm evidências de eficácia como têm evidências de causar danos.

BAP Position Statement: Off-label prescribing of psychotropic medication to children and adolescents

Aditya N Sharma<sup>1</sup>, Celso Arango<sup>2</sup>, David Coghill<sup>3</sup>, Paul Gringras<sup>4</sup>, David J Holt<sup>5</sup>, Peter Pratt<sup>6</sup>, Allan H Young<sup>7</sup> and Chris Hollis<sup>8</sup>

[Se você quiser saber mais sobre os problemas relacionados à prescrição off-label de medicamentos psicotrópicos para crianças com um foco europeu, clique na figura para acessar a declaração de posição da Associação Britânica de Psicofarmacologia.](#)

**Tabela A.7.4 Medicamentos essenciais para os transtornos mentais e comportamentais de acordo com a OMS (2017)**

Medicações usadas em transtornos psicóticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clorpromazina</li> <li>• Flufenazina</li> <li>• Haloperidol</li> <li>• Risperidona</li> <li>• Clozapina</li> </ul>
Medicações usadas em transtornos depressivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitríptilina</li> <li>• Fluoxetina</li> </ul>
Medicações usadas em transtornos bipolares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> <li>• Lítio</li> <li>• Ácido Valpróico (valproato de sódio)</li> </ul>
Medicação para transtornos ansiosos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diazepam</li> </ul>
Medicações usadas para transtornos obsessivos compulsivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clomipramina</li> </ul>
Medicações para transtornos devidos ao uso de substâncias psicoativas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de reposição de nicotina</li> <li>• Metadona</li> </ul>

Em outro exemplo, a lista da OMS de medicamentos essenciais para transtornos mentais e comportamentais incluem os dois medicamentos com alto grau de eficácia e segurança (por exemplo, fluoxetina para depressão, ansiedade e TOC), bem como outros que não têm evidências de eficácia, segurança ou ambos. Por exemplo, o diazepam não é efetiva para o tratamento a longo prazo da ansiedade pediátrica e a amitriptilina não é efetiva para depressão pediátrica (ver Tabela A.7.4).

## FARMACOCINÉTICA

A absorção, distribuição, metabolismo e excreção de medicamentos mudam durante o desenvolvimento infantil. Como resultado, extrapolação de doses e frequência na administração de crianças com base em dados obtidos de adultos podem levar a tratamento inadequado. Embora as crianças tenham um tamanho corporal absoluto menor, a massa relativa do tecido hepático e renal é maior do que nos adultos quando ajustado para o peso corporal. As crianças também têm relativamente mais água no corpo, menos gordura, e menos albumina plasmática à qual os medicamentos podem se ligar. Consequentemente, o volume da distribuição de um medicamento tende a ser maior em crianças do que em adultos. Como resultado das diferenças acima, as crianças têm maior perda de medicamentos durante a primeira passagem pelo fígado, menor biodisponibilidade e metabolismo e eliminação mais rápidos. Isso significa que simplesmente diminuir as doses de adultos com base no peso da criança pode resultar em tratamento subótimo.

Na adolescência, juntamente com um crescimento acentuado no tamanho do corpo, há uma redistribuição dos compartimentos do corpo. Nos homens, a porcentagem da água total do corpo aumenta e a gordura corporal diminui, enquanto o oposto ocorre nas mulheres. Para um resumo das diferenças farmacocinéticas entre crianças e adultos (ver Quadro A.7.5)

Uma vez absorvidos, a maioria dos medicamentos passam por biotransformação (metabolismo) que transformar o composto original em subprodutos mais fáceis de eliminar (metabólitos). Normalmente, os medicamentos passam primeiro por uma transformação oxidativa ou hidrolítica mediada por enzimas (fase I) e, em seguida, são conjugados pelo ácido glucurônico, sulfato, glutathione ou por acetato para formar produtos que são eliminados pelos rins ou pela bile.

### Farmacocinética

O que o corpo faz com a droga: absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

### Farmacodinâmica

O que a droga faz com o corpo: a bioquímica e os efeitos fisiológicos das drogas no corpo.

### Meia-vida

O tempo necessário para reduzir a concentração plasmática para metade do seu valor inicial

### Estado estacionário plasmático

O estado estacionário ocorre quando a taxa de absorção da droga no sangue é igual à taxa de eliminação. O tempo para atingir concentrações em estado estacionário depende da meia-vida do medicamento.

**Tabela A.7.5 Características farmacocinéticas nas crianças em comparação aos adultos**

Ajuste da massa renal e hepática para peso corporal	Maior
Metabolismo e eliminação	Mais rápido
Dose	Maior
Meia vida da eliminação	Mais curta
Estado estacionário de plasma	Mais cedo
Síndrome de retirada	Mais provável
Posologia das doses	Mais frequentemente

Os processos oxidativos da fase I são mediados pelo citocromo 450 (CYP450), que são enzimas microsômicas, concentradas principalmente no fígado. O sistema CYP450 é imaturo ao nascer, mas sua capacidade de metabolização aumenta rapidamente, de modo que com um mês de idade já é de cerca de 20% do nível adulto, que é alcançado aos três anos de idade. Como as crianças têm proporcionalmente mais parênquima hepático que os adultos, eles têm maior capacidade metabólica ajustada ao peso.

As duas enzimas mais importantes do CYP450 na psicofarmacologia pediátrica são o CYP3A4 e o CYP2D6, que estão envolvidos no metabolismo da maioria dos psicotrópicos, assim como o CYP2C9 e o CYP2C19. Por exemplo, o 3A4 metaboliza sertralina, citalopram, escitalopram, bupropiona, mirtazapina, aripiprazol, quetiapina, ziprasidona, lurasidona, cariprazina, alprazolam, zolpidem, e contraceptivos orais. O sistema 2D6 metaboliza fluoxetina, trazodona, atomoxetina, antidepressivos tricíclicos, risperidona, olanzapina, clorpromazina e haloperidol.

Alguns psicotrópicos também podem atuar como inibidores dessas enzimas, de modo que a administração simultânea de outro medicamento que é um substrato para a enzima resulte em um metabolismo reduzido e uma maior concentração de medicamentos no organismo. Por exemplo, as enzimas metabolizadas 3A4 podem ser inibidas pela fluoxetina ou fluvoxamina. Administração concomitante de fluvoxamina (inibidor de 3A4) e quetiapina ou aripiprazol (metabolizado por 3A4) pode levar a níveis mais altos de quetiapina ou aripiprazol e prolongamento do intervalo QT.

Uma complexidade adicional é que alguns medicamentos, como carbamazepina e fenobarbital, podem induzir a atividade do CYP3A4, potencializando sua capacidade de metabolização. A administração concomitante de carbamazepina e um medicamento metabolizado pelo CYP3A4 pode resultar em níveis sanguíneos mais baixos de muitos anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, clonazepam e contraceptivos orais. Nas mulheres, o uso de contraceptivos orais também pode induzir enzimas CYP e, assim, aumentar metabolismo e eliminação da lamotrigina, resultando em diminuição da concentração sérica de lamotrigina.

Polimorfismos genéticos foram identificados para as enzimas CYP 450. Cerca de 7-10% dos caucasianos, 1-8% dos africanos e 1-3% dos asiáticos orientais são pobres metabolizadores do CYP2D6 de medicamentos específicos. Os metabolizadores fracos têm maior concentrações de drogas no plasma e outros tecidos corporais. Por exemplo, a meia-vida média de eliminação da atomoxetina é de cerca de 5 horas em crianças ou adultos metabolizadores rápidos, mas 22 horas em metabolizadores ruins (Sauer *et al*, 2005). Enquanto estas diferenças metabólicas não parecem ser clinicamente significativas para a atomoxetina, alguns casos de toxicidade foram relatados com outros psicotrópicos. Por exemplo, um caso de morte em uma criança com deficiência genética em 2D6 foi associado a níveis plasmáticos incomumente altos de fluoxetina (Sallee *et al*, 2000).

Os avanços tecnológicos nos anos 2010 permitiram testes acessíveis de variantes genéticas potencialmente relevantes para o metabolismo e resposta da medicação. Devido à publicidade direta ao consumidor, há testes

farmacogenéticos comercialmente disponíveis. Muitos pais pedem para usar esses testes para tomar decisões sobre prescrição. Embora os avanços futuros sejam promissores, as evidências para apoiar essa prática são insuficientes no momento.

Em 01 de novembro de 2018, o [FDA publicou o seguinte aviso](#): “O FDA tornou-se ciente de testes genéticos para prever como uma pessoa responderá a medicamentos específicos nos casos em que a relação entre variações genéticas (DNA) e os efeitos do medicamento não tenha sido determinada. Por exemplo, o FDA está ciente dos testes genéticos que afirmam que os resultados podem ser usados para ajudar os médicos identificar qual medicamento antidepressivo teria maior eficácia ou efeito secundário comparados a outros medicamentos antidepressivos. No entanto, a relação entre variações de DNA e a eficácia da medicação antidepressiva nunca foi estabelecida. Pacientes e profissionais de saúde não devem fazer alterações na prescrição de medicamentos com base nos resultados de testes genéticos que tentam prever a resposta de pacientes a medicamentos específicos, mas que não tenham evidência clínica ou científica suficiente para apoiar o uso, pois pode resultar em risco de consequências potencialmente graves para a saúde dos pacientes. Há um número limitado de casos para os quais pelo menos algumas evidências existem para apoiar uma correlação entre uma variante genética e os níveis de droga no corpo, e isso é descrito na rotulagem de testes genéticos aprovados ou aprovados pela FDA e medicamentos aprovados pela FDA”. Embora o teste do polimorfismo genético não seja realizado rotineiramente em crianças nas atuais prática psiquiátricas, pode ser considerado para pacientes individuais que não responderem a doses adequadas de medicação ou apresentarem reações incomuns a medicamentos metabolizados por enzimas com polimorfismo genético (por exemplo, 2D6 e 2C19).

Avaliar e monitorar os efeitos dos medicamentos é mais complexo e demorado em crianças do que em adultos, porque os médicos devem coletar e integrar informações de várias fontes.

A principal via de eliminação de drogas é através dos rins. A depuração absoluta é geralmente mais baixa em crianças do que em adultos, mas a depuração ajustada pelo peso é maior. Devido à eliminação mais rápida, a meia-vida plasmática do medicamento pode ser menor em crianças do que em adultos (Daviss *et al*, 2005). Meia-vida de eliminação mais curta significa que o estado estacionário do plasma é atingido mais cedo durante a administração repetida, e que os sintomas de abstinência após a descontinuação são mais prováveis. Nesses casos, é necessária uma administração mais frequente para manter tratamentos terapêuticos consistentes e evitar os sintomas de abstinência entre as doses.

Para alguns medicamentos, a dose e a duração do tratamento podem influenciar na farmacocinética. Após uma dose única de sertralina 50 mg em adolescentes, a média da meia-vida é de cerca de 27 horas, mas após administração repetida, diminuiu para cerca de 15 horas (Axelson *et al*, 2002). Além disso, a meia-vida em estado estacionário é mais longa (cerca de 20 horas) após administração de doses mais altas (100-150 mg). Com base nestes dados, doses mais baixas (50 mg/dia) de sertralina devem ser administradas duas vezes ao dia para garantir tratamento consistente e evite a retirada, enquanto doses mais altas (100-150 mg) pode ser administrado uma vez ao dia.

A farmacocinética de muitos psicotrópicos foi estudada em crianças e adolescentes. Para escitalopram, aripiprazol, quetiapina, risperidona e lítio, a farmacocinética foi semelhante em jovens e adultos (Rao, 2007; Findling *et al*, 2008; Thyssen *et al*, 2010; Findling *et al*, 2010). Contudo, foi observada uma

variabilidade considerável entre indivíduos, de modo que as principais diferenças individuais dos efeitos farmacológicos ao longo do tratamento podem ocorrer na prática clínica. Para metilfenidato e anfetaminas, cuja meia-vida curta resulta em curta duração de ação e na necessidade de várias administrações diárias, uma variedade de formulações de liberação prolongada foram desenvolvidas e exigem que os clínicos continuem buscando aprender mais.

## FARMACODINÂMICA

A maioria dos psicotrópicos atua através de neurotransmissores, como dopamina, serotonina, glutamato, GABA e noradrenalina, cujos receptores sofrem grandes mudanças durante o desenvolvimento. Há picos de densidade de receptores nos anos pré-escolares e depois declina gradualmente em direção aos níveis adultos no final da adolescência (Chugani *et al*, 2001). O impacto dessas mudanças no desenvolvimento sobre a atividade, eficácia e segurança ainda não são bem compreendidas. Entretanto, diferenças observadas entre crianças e adultos em eficácia e segurança sugerem que o desenvolvimento pode influenciar significativamente os efeitos dos psicotrópicos (resumidos na Tabela A.7.6). Por exemplo, antidepressivos tricíclicos, embora comprovadamente eficazes na depressão em adultos, não têm efeito antidepressivo demonstrável em crianças (Hazell *et al*, 1995); estimulantes à base de anfetaminas são mais propensos a induzir euforia em adultos do que em crianças; antipsicóticos têm efeitos metabólicos mais fortes na juventude do que nos adultos (Correll *et al*, 2009); antidepressivos serotoninérgicos aumentam o risco de ideação suicida em crianças, adolescentes e adultos jovens, mas não na meia-idade ou na terceira idade (Hammad *et al*, 2006; Stone *et al*, 2009).

**Tabela A.7.6 Grupos de drogas psicotrópicas: diferenças farmacodinâmicas entre crianças e adultos**

Grupo da droga	Crianças	Adultos
<b>Antidepressivos tricíclicos</b>	Não é efetivo para depressão pediátrica	Efetivo para depressão em adultos
<b>Antidepressivos serotoninérgicos</b>	Aumento do risco de ideação suicida	Não aumenta o risco após os 25 anos
<b>Antipsicóticos</b>	Efeitos colaterais metabólicos relativamente maiores	Efeitos colaterais metabólicos relativamente menores
<b>Estimulantes anfetaminérgicos</b>	Indução de euforia menos provável	Indução de euforia mais provável
<b>Metilfenidato</b>	Menor tolerabilidade e eficácia em crianças com TDAH entre 3 e 5 anos de idade	Maior tolerabilidade e eficácia em adultos e crianças com TDAH maiores de 5 anos de idade

O estágio de desenvolvimento influencia a resposta a vários psicotrópicos. Isto é evidente também na menor tolerabilidade e eficácia do metilfenidato em crianças com TDAH entre 3 e 5 anos em comparação com crianças mais velhas (Greenhill *et al*, 2006). O desenvolvimento anormal do cérebro, como no autismo, afeta resposta aos medicamentos, como demonstrado pela falta de benefício dos

ISRSs para compulsão e comportamentos repetitivos no autismo (King *et al*, 2009). Assim, informações derivadas dos adolescentes pode não ser aplicável a crianças menores ou àquelas que sofrem de transtornos do neurodesenvolvimento. Isso ressalta a necessidade de pesquisa em populações específicas de pacientes.

## EFICÁCIA

O termo *eficácia* é usado para descrever tratamentos com um demonstrado benefício terapêutico quando testado sob condições experimentais controladas, geralmente envolvendo amostras de pacientes cuidadosamente selecionadas. *Efetividade* refere-se a tratamentos que demonstraram benefício em contextos clínicos não experimentais com pacientes amplamente representativo da população que provavelmente receberá o tratamento. Frequentemente, no entanto, esses dois termos são usados de forma intercambiável.

Estudos duplo-cegos são metodologicamente mais convincentes do que estudos abertos porque eles controlam os efeitos do placebo. Um número bem definido de ensaios clínicos controlados com placebo foi realizado na psicofarmacologia pediátrica. Os resultados desses estudos fornecem a base para a farmacoterapia baseada em evidências em psiquiatria infantil, resumida na evolução prática diretrizes e algoritmos de tratamento (por exemplo, Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica, 2005 e 2008; Pliszka *et al*, 2007; Birmaher e Brent, 2007; McClellan *et al*, 2007). Um elemento crítico na avaliação da eficácia de um tratamento é o resultado pretendido. O tratamento pode ser eficaz em:

- Diminuição dos sintomas (melhora)
- Eliminar as principais manifestações do transtorno (remissão, no curto prazo, e recuperação, se mantida ao longo do tempo)
- Restaurar o funcionamento (recuperação funcional)
- Diminuir o risco de recaída ou recorrência dos sintomas.

Assim, ao afirmar que um determinado tratamento é eficaz, deve-se também dizer o resultado específico. Normalmente, os medicamentos são aprovados para uso clínico com base em estudos que mostram que eles diminuem os sintomas. Provar efeitos do tratamento como remissão, recuperação ou funcionamento requer ensaios controlados a longo prazo, que são mais difíceis e caros de conduzir.

Existem, no entanto, estudos que apoiam a eficácia e efetividade de remissão e recuperação para alguns medicamentos, como estimulantes do TDAH (Swanson *et al*, 2001) e antidepressivos serotoninérgicos na depressão adolescente (Kennard *et al*, 2009; Vitiello e Davico, 2018).

A necessidade de documentar a redução e remissão dos sintomas destaca a importância de medir as manifestações comportamentais, emocionais e funcionais da disfunção mental. Na ausência de marcadores biológicos diretos da doença e de efeitos do tratamento, os médicos devem confiar nos sintomas e sinais indiretos para avaliar resposta ao tratamento. As escalas de avaliação foram desenvolvidas para todas as condições saúde mental infantil (ver capítulo A.5).

Alguns efeitos adversos podem ser previstos com base no mecanismo de ação da medicação, enquanto outros são completamente inesperados, como aumento do suicídio com tratamento antidepressivo.

### Eficácia:

Um termo usado para indicar que um tratamento tem demonstrado benefício terapêutico quando testado em condições terapêuticas rigorosas, geralmente envolvendo amostras de pacientes cuidadosamente selecionados.

### Efetividade:

Normalmente, significa que o tratamento demonstrou ser benéfico em situações clínicas usuais para pacientes amplamente representativos da população que provavelmente receberá esse tratamento.

Essas escalas podem ser divididas nas que são preenchidas pelos clínicos com base em observação direta e informantes (classificados por clínicos), e nas que são preenchidas diretamente por informantes (eu, pai, mãe). Uma característica diferente da psicofarmacologia pediátrica é que, além da criança, informações clínicas geralmente são derivadas de pais e professores. Como clínicos devem coletar e integrar informações de várias fontes, avaliar e monitorar os efeitos dos medicamentos é mais complexo e demorado em crianças.

Ao comparar tratamentos, é útil quantificar o tamanho do efeito do tratamento (consulte também o capítulo A.6). Usando dados de ensaios controlados, a magnitude do efeito do tratamento relativo a um controle pode ser expressa em unidades de desvio-padrão. As formas mais usadas de calcular o tamanho do efeito são o teste de Cohen( $d$ ) ou o teste de Hedges( $g$ ) - a diferença nas médias das medidas dos resultados entre os grupos do estudo (grupo intervenção e grupo controle) dividida pelo desvio-padrão agrupado (Rosenthal *et al*, 2000).

Comparados ao placebo, os estimulantes têm um grande tamanho de efeito (0,8 e acima), enquanto os não estimulantes (clonidina, guanfacina, atomoxetina) têm de pequeno a moderado tamanhos de efeito (0,25-0,5) na diminuição dos sintomas do TDAH (Greenhill *et al*, 2001). Nos ensaios que detectaram uma separação entre o ISRSs e o placebo, os ISRSs tiveram um tamanho de efeito moderado (0,5-0,7) no tratamento da depressão maior (Equipe TADS, 2004) ou transtorno obsessivo-compulsivo (Pediatric OCD Treatment Study, 2004). No entanto, a metanálises de todos os ensaios clínicos disponíveis em depressão pediátrica (ambos positivo e negativo) indicou que o tamanho do efeito da medicação antidepressiva versus placebo era pequeno (0,25, 95% C.I. 0,16-0,34) (Bridge *et al*, 2007).

O tamanho de efeito também pode ser usado para quantificar a diferença pré e pós-tratamento no mesmo grupo de pacientes, em vez da diferença entre tratamento e grupos de controle. No entanto, devido à falta de um grupo de controle paralelo, o efeito devido ao tratamento não pode ser separado do efeito da mera passagem do tempo bem como das expectativas do paciente, condicionamento clássico e outras informações não específicas derivadas do efeito placebo. Por esse motivo, espera-se que um efeito pré e pós-intervenção dentro do grupo superestime o efeito do tratamento e reflita a combinação de efeitos placebo e do tratamento específico.

Também é útil quantificar o benefício terapêutico usando o *número necessário para tratar* (NNT) - o número de pacientes que precisam receber o tratamento, de modo que se gere um paciente melhorado, comparado aos que melhoraram no grupo controle. NNT é um tipo de efeito amostral e é o inverso da redução de risco absoluto (RRA). RRA é a diferença de incidência do desfecho entre os grupos de tratados e de controle. Assim, no *Treatment for Adolescents with Depression Study* (TADS), 61% dos pacientes tratados com fluoxetina melhoraram em até 12 semanas, em comparação com 35% dos pacientes que receberam placebo (TADS Team, 2004). Com base na diferença absoluta observada de 26% (ou seja, 61-35), o NNT da fluoxetina é 4 (ou seja,  $100/26 = 3,9$ ), o que indica que é necessário tratar em média 4 pacientes para melhorar um paciente mais do que a condição placebo.

*Quanto menor o NNT, maior a eficácia do tratamento.* Os NNTs de medicamentos psicotrópicos, embora variáveis entre os estudos, geralmente são bastante favoráveis quando comparados com outros medicamentos não psiquiátricos usados na pediatria. Por exemplo, o NNT dos antibióticos para redução da dor em caso de otite média aguda em crianças é 16 (Sanders *et al*, 2004). A maior parte do que se sabe atualmente sobre os efeitos dos tratamentos é limitado a curto prazo (por exemplo, semanas) e a médio prazo (por exemplo, meses) (ver também Capítulo A.6).

Relativamente, poucos estudos abordaram a efetividade a longo prazo da farmacoterapia em transtornos mentais na infância (MTA Cooperative Group, 2004; Equipe TADS, 2007; Vitiello *et al*, 2011; Findling *et al*, 2010). Mais pesquisas são necessárias para determinar se a redução dos sintomas leva a um melhor prognóstico. Por exemplo, seria importante saber se sintomas melhorados de TDAH traduzem risco menor de acidentes de automóvel, maior nível de realização acadêmico e profissional e melhor ajuste social, da mesma maneira que se verificou que o controle da hipertensão diminui a morbimortalidade cardiovascular. Infelizmente, ainda precisamos obter dados para responder a essas perguntas. Estudar os efeitos a longo prazo dos tratamentos apresenta muitos desafios, pelas perspectivas práticas e metodológicas. Ensaios clínicos randomizados de longo prazo são difíceis de implementar, enquanto os estudos observacionais são insuficientes para provar a causalidade.

## SEGURANÇA

Garantir a segurança é especialmente importante no tratamento de crianças. O tratamento farmacológico durante o desenvolvimento humano pode resultar em toxicidades que não são vistas em adultos. Uma preocupação geral é que os agentes que atuam no sistema de neurotransmissores durante o desenvolvimento possam interferir nos processos normais e resultar em mudanças indesejadas de longa duração.

Estudos em animais em desenvolvimento têm sido informativos. Por exemplo, a fluoxetina administrada a camundongos recém-nascidos inibe transitoriamente o transportador de serotonina durante o desenvolvimento inicial; isso está associado a anormalidades comportamentais como comportamento exploratório reduzido e adaptação mais lenta a novos ambientes ou estímulos na idade adulta (Ansorge *et al*, 2004). Mesmo que a relevância desses dados não seja clara, é necessário um alto nível de preocupação ao tratar crianças com medicamentos, especialmente quando o tratamento é precoce (menos de 6 anos) ou a longo prazo.

Os medicamentos podem causar uma variedade de efeitos adversos (Vitiello *et al*, 2003a). Alguns, como distonias por antagonistas dopaminérgicos ou supressão do apetite por estimulantes, tornam-se evidentes após horas ou dias, enquanto outros, como discinesia ou síndrome metabólica com antipsicóticos, emergem lentamente com tratamento ao longo de meses a anos. Alguns efeitos adversos estão relacionados ao aumento da concentração plasmática, como tremor induzido por lítio, enquanto outras emergem após a descontinuação, como discinesia de rebote pela retirada do antipsicótico. Alguns efeitos adversos podem ser antecipados com base no mecanismo de ação do medicamento (por exemplo,

sedação com antipsicóticos). Outros efeitos adversos são paradoxais, como aumento da suicidalidade com tratamento antidepressivo.

A avaliação da segurança depende em grande parte do monitoramento e de relatos feitos pelos adultos responsáveis. A identificação de efeitos adversos depende de uma profunda avaliação pelos clínicos. Nos últimos anos, mais informações foram disponibilizadas sobre a segurança a longo prazo de vários psicotrópicos em crianças. Por exemplo, agora se reconhece que estimulantes, como metilfenidato e anfetaminas, podem causar um atraso relacionado com a dose no crescimento físico, tanto em peso quanto em altura. Após 14 meses de tratamento, as crianças tratadas com medicamentos estimulantes para o TDAH cresceram em média 1,4 cm a menos de altura do que os pares tratados com terapia comportamental (MTA Grupo Cooperativo, 2004). Verificou-se que um déficit de crescimento persiste nos anos seguintes em crianças que foram medicadas por três anos (Swanson *et al*, 2007). O efeito na altura parece ser mais evidente em crianças que iniciaram tratamento estimulante antes do início da puberdade (Díez-Suárez *et al*, 2017). O mecanismo subjacente à interferência de estimulantes no crescimento esquelético ainda não está claro.

Como os estimulantes têm atividade adrenérgica, tem sido levantada preocupação sobre desfechos cardiovasculares indesejados, incluindo morte súbita (Gould *et al*, 2009). Entretanto, análises de grandes dados populacionais de pacientes não identificaram associação entre uso terapêutico de estimulantes e aumento da morte cardíaca ou eventos cardíacos levando a consultas no departamento de emergência (Cooper *et al*, 2011; Schelleman *et al*, 2011). Além disso, um estudo prospectivo de crianças tratadas por até 10 anos não encontrou um risco aumentado de hipertensão, embora os estimulantes tenham um pequeno efeito agudo detectável na frequência cardíaca e na pressão arterial (Vitiello *et al*, 2012).

Como os estimulantes têm potencial de abuso, também foram levantadas preocupações sobre se é possível que o tratamento na infância sensibilize o cérebro e, assim, aumente a risco de abuso de substâncias na vida adulta (Vitiello, 2001). A viabilidade de montagem estudos randomizados e bem controlados para resolver esse problema são questionáveis, e os pesquisadores confiaram em amostras tratadas de maneira naturalista. Os estudos prospectivos disponíveis não encontraram aumento do risco de abuso de substâncias em adultos que foram submetidos a tratamento com estimulantes na infância (Volkow & Swanson, 2008; Biederman *et al*, 2008; Wilens *et al*, 2008).

Foram observadas diferenças na tolerabilidade ao longo da idade e padrão de desenvolvimento. Pré-escolares com TDAH apresentam menor tolerabilidade ao metilfenidato do que crianças mais velhas (Greenhill *et al*, 2006; Wigal *et al*, 2006). Da mesma forma, crianças com transtorno do espectro autista e sintomas de TDAH comórbidos foram mais sensíveis aos efeitos adversos do metilfenidato, conforme indicado por 18% de interrupções do tratamento devido a eventos adversos (principalmente irritabilidade) quando comparadas com menos de 5% em crianças com TDAH sem TEA (*Research Units on Pediatric Psychopharmacology – Rupp – Autism Network*, 2005b).

Jovens expostos a antipsicóticos de segunda geração são mais propensos a ganho de peso que os adultos (Correll *et al*, 2009). Notou-se que antidepressivos

aumentavam o risco de eventos relacionados ao suicídio, como ideação suicida e tentativas de suicídio, embora um efeito no suicídio propriamente dito não tenha sido bem determinado (Hammad *et al*, 2006). Numa metanálise incluindo 13 ensaios clínicos placebo-controlados em crianças e adolescentes com depressão maior, a suicidalidade (ideação suicida, tentativas de suicídio e automutilação) foi de 3% nos grupos usando antidepressivo e de 2% nos grupos placebo (Bridge *et al*, 2007). Uma metanálise semelhante em adultos documentou uma interação entre idade e risco de suicídio com uso de antidepressivos: o risco aumentou para indivíduos com menos de 25 anos, não mudou naqueles entre 25 e 64 anos, e realmente diminuiu em pacientes acima de 64 anos (Stone *et al*, 2009). Esses dados fornecem um exemplo de interação entre desenvolvimento e efeito farmacológico, mesmo embora a base biológica dessa interação permaneça desconhecida.

**Tabela A.7.7 Passos essenciais na implementação de farmacoterapia em crianças e adolescentes psiquiátricos**

1. Complete uma evolução diagnóstica compreensível documentando a presença da condição pela qual a medicação foi indicada.
2. Informe pais e criança (na extensão permitida pelo nível de conhecimento e função cognitiva) dos potenciais benefícios e riscos da medicação quando comparada com opções alternativas.
3. Se a medicação não tiver uma indicação regulamentar aprovada para uso em crianças com a condição, informe os pais e a criança que a medicação está sendo usada "off-label".
4. Identifique e mensure os sintomas-alvo e aspectos funcionais que espera melhorar com a medicação.
5. Baseado na medicação, obtenha linha de base dos parâmetros clínicos e laboratoriais (ex.: peso, altura, pressão sanguínea, frequência de pulso, níveis de colesterol, função renal).
6. Comece a medicação com uma dose no limite inferior do intervalo de dosagem eficaz, com o objetivo de identificar a dose mais baixa possível que produz o resultado desejado.
7. Monitore efeitos terapêuticos, colaterais e, se apropriado, níveis plasmáticos (ex.: níveis de lítio) nas primeiras semanas do tratamento e ajuste a dose apropriadamente.
8. Se existir melhora, otimize a dose visando a máxima resolução dos sintomas e melhora do funcionamento.
9. Determine a manutenção da dose e, baseado na condição e medicação, estabeleça uma estimativa de duração do tratamento.
10. Quando apropriado, periodicamente considere a necessidade de continuação do tratamento ou descontinuação.
11. Quando for descontinuar o tratamento, examine a necessidade de retirada gradual, que é recomendada para a maioria das medicações depois de tratamento crônico (ex.: antidepressivos, lítio, antipsicóticos), ou descontinuação abrupta, que pode ser apropriada para algumas medicações (ex.: metilfenidato).

O mecanismo pelo qual os antidepressivos podem desencadear a suicidalidade permanece uma questão especulativa. É possível que alguns jovens se tornem anormalmente ativados pelo antidepressivo, com acatisia, agitação, ansiedade, insônia e impulsividade. No entanto, essa explicação, com base em relatos de casos, continua sendo uma teoria enquanto análises sistemáticas de pacientes tratados não confirmaram tal explicação (Vitiello *et al*, 2009b). Uma explicação relacionada inclui desmascarar ou acionar uma desordem bipolar, mas isso também carece de evidência experimental.

A segurança é um conceito relativo, e os riscos da farmacoterapia devem ser pesados contra os riscos de uma doença não tratada. Decisões sobre a prescrição de medicamentos devem também levar em consideração a disponibilidade e eficácia das intervenções não farmacológicas. Embora geralmente seja menos eficaz na redução aguda e grave sintomas na maioria das condições, a psicoterapia deve sempre ser considerada em monoterapia ou em combinação com medicação. Psicoterapia, usada sequencialmente (por exemplo, começar com psicoterapia e, em seguida, adicionar medicação se resposta insuficiente) ou em combinação (inicie a psicoterapia e a medicação simultaneamente), pode ser capaz de reduzir o tempo de recuperação e reduzir a dose total de medicamento necessária para sintomas de controle (TADS Team 2007; MTA Cooperative Group, 1999).

## CONSIDERAÇÕES ÉTICAS E REGULAMENTARES

As crianças devem ser capazes de aprender sobre sua condição e os possíveis tratamentos na medida do permitido pelo seu desenvolvimento cognitivo e emocional. Contudo, antes dos 14, 16 ou 18 anos (a idade legal para consentimento ao tratamento varia de acordo com o país; ver [capítulo A.1](#)), eles não podem dar permissão legal para tratamento, que deve vir de seus responsáveis. É de responsabilidade dos médicos informar os pais dos benefícios e riscos esperados da medicação. Os pais também são fundamentais para a implementação da farmacoterapia, garantir a administração apropriada do medicamento prescrito e relatar efeitos adversos associados ao tratamento.

### Pesquisa em crianças

O progresso na psicofarmacologia pediátrica depende da participação de crianças em pesquisa (ver também o [capítulo J.7](#)). Nos EUA e em outros países, pesquisas envolvendo crianças estão sujeitas a regulamentos especiais além daqueles para adultos que participam de pesquisas (Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos; *Food and Drug Administration*, 2001). Somente pesquisas sólidas cientificamente, que utilizam metodologia válida e propõem agregar novos conhecimentos sobre questões importantes de saúde, podem ser eticamente aceitáveis (Vitiello, 2003b).

A pesquisa pediátrica pode ser dividida em duas grandes categorias, com base em se possui ou não a perspectiva de benefício direto para o participante individual. “Perspectiva de benefício direto” significa que cada participante tem o potencial de obter um benefício de saúde pela participação. Aquisição geral de conhecimento relevante para a condição da criança não satisfaz a exigência de benefício direto. Para ser eticamente aceitável, a pesquisa com perspectiva de benefício direto também deve ter um equilíbrio favorável entre benefícios

Pré-escolares com TDAH apresentam menor tolerabilidade ao metilfenidato do que crianças mais velhas. Da mesma forma, crianças com autismo ou outros transtornos do neurodesenvolvimento com sintomas de TDAH são mais sensíveis aos efeitos adversos do metilfenidato.

Vários sites públicos e privados fornecem informações detalhadas sobre a participação infantil em pesquisas e sobre o processo de determinação se um projeto em particular é eticamente aceitável. Clique na imagem abaixo para acessar o site *Office for Human Research Protection*.



antecipáveis e danos estimados. Geralmente, estudos de eficácia do tratamento têm potencial para o benefício direto para os participantes da pesquisa. Nesses casos, o principal critério para determinar a aceitabilidade ética é a relação risco / benefício. A inclusão de um grupo placebo em ensaio clínico randomizado é geralmente considerado aceitável. O placebo não significa necessariamente ausência de tratamento e tem sido associada a melhorias substanciais, principalmente no caso de transtornos de humor e ansiedade.

Pesquisa farmacológica que não oferece perspectiva de benefício direto inclui estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Para ser aceitável, essa pesquisa deve ter potencial para gerar conhecimento essencial relevante para o transtorno ou condição do participante. Se a informação não for relevante para transtorno ou condição da criança (por exemplo, um estudo farmacocinético, em crianças saudáveis e sem risco aumentado para a condição visada pelo tratamento), a pesquisa só pode ser realizada se não envolver mais que um risco mínimo.

*Risco mínimo* é definido como “risco de dano não superior ao normal encontrado na vida cotidiana ou durante exames físicos ou psicológico ou outros exames de rotina” (seção 46.102 (i) no Departamento de Saúde e Assuntos Humanos dos EUA, 1991). A interpretação predominante é que os exames da vida diária e os testes de criança deve ser usada como referência, mas uma quantificação precisa do risco ao cotidiano da vida não é fácil e permanece uma questão de discussão.

Se o estudo pretende adquirir informações relevantes para a condição da criança (por exemplo, farmacocinética de um medicamento para o TDAH em estudo em crianças com TDAH), o risco da pesquisa não pode ser maior que um aumento menor do risco mínimo.

O processo de informar pais e filhos sobre os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios potenciais da participação em pesquisas, existência de alternativas de tratamentos, e os direitos dos participantes da pesquisa são críticos para obter consentimento informado e esclarecido. Em geral, crianças de 7 anos ou mais são capazes de fornecer consentimento, que é frequentemente documentado por escrito dentro de uma “participação consentimento”. Aos 16 anos, os adolescentes têm um nível de entendimento semelhante ao de seus pais (Vitiello *et al*, 2007).

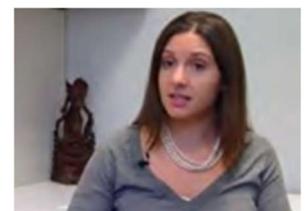
## PSICOFARMACOLOGIA PEDIÁTRICA NA PRÁTICA CLÍNICA

A prática da farmacoterapia psiquiátrica baseada em evidências em crianças e adolescentes requer a integração de conhecimento e experiência em diferentes níveis, incluindo psicopatologia do desenvolvimento, farmacologia, regulamentação atual, políticas de prescrição - que variam de país para país - bioética relevante para pacientes vulneráveis e pelo menos familiaridade suficiente com intervenções psicossociais para permitir um processo de tomada de decisão embasado e equilibrado.

A pesquisa normalmente fornece informações no nível do grupo. Isso é certamente útil para preparar diretrizes e algoritmos de prática geral, mas as

Crianças e jovens são acolhidos pelo sistema de serviço social infantil apresentam taxas desproporcionalmente mais altas de problemas de saúde emocional e mental e taxas de prescrição de medicamentos psicotrópicos mais altas. Clique aqui para acessar [Recommendations about the Use of Psychotropic Medications for Children and Adolescents Involved in Child-Serving Systems](#) pela AACAP.

Clique na imagem para ver um vídeo curto (2:30) sobre conversar com crianças sobre medicamentos psicotrópicos



informações precisam ser interpretadas e adaptadas às necessidades de cada criança, um processo que depende das habilidades dos clínicos.

As primeiras semanas de tratamento são dedicadas a determinar em que dose o medicamento é eficaz e tolerado. Durante esta fase (tratamento agudo) é necessária a monitorização frequente para titular a dose com base na resposta clínica (Tabela A.7.7). Dependendo do tipo de medicamento, a resposta clínica pode demorar apenas alguns dias para surgir ou pode demorar várias semanas. Como discutido anteriormente, o uso de escalas de classificação padronizadas é especialmente útil nesta fase.

Mesmo para os medicamentos mais eficazes, como estimulantes do TDAH, a chance de um paciente individualmente obter um benefício clinicamente significativo é de cerca de 70%, deixando cerca de um terço dos pacientes sem melhora suficiente. Isto significa que o clínico deve estar pronto para reconhecer a ausência de resposta e mudar o plano de tratamento em conformidade. Em muitos casos, um medicamento de segunda linha deve ser considerado. Por exemplo, se uma criança com TDAH não melhorou de metilfenidato, um produto de anfetamina pode ser eficaz. Da mesma forma, adolescentes deprimidos que não melhoraram com um antidepressivo têm cerca de 50% chances de responder a outro antidepressivo (Brent *et al*, 2008).

Uma vez que um medicamento é considerado benéfico e bem tolerado por um paciente, o tratamento continua com os objetivos de otimizá-lo, alcançando remissão e recuperação funcional (fase de continuação). Após alcançar a recuperação, o tratamento normalmente continua com o objetivo de manter a melhora e prevenir recaídas ou recorrências (fase de manutenção). A duração do tratamento de manutenção depende da condição a ser tratada e da história individual de doença do paciente. Por exemplo, o TDAH é uma condição crônica, de modo que tratamento a longo prazo é geralmente indicado. No entanto, as manifestações fenotípicas do TDAH podem mudar com o tempo, pois a hiperatividade tende a diminuir na adolescência, e idade adulta jovem, por isso a reavaliação periódica da necessidade do tratamento é aconselhável anualmente, pelo menos.

No caso de Transtorno Depressivo Maior, recomenda-se que um tratamento eficaz seja continuado por 6 a 12 meses após alcançar a remissão, depois do qual uma redução e retirada gradual da medicação por um período de 2 a 3 meses pode ser considerada (Hughes *et al*, 2007). Para pacientes que tiveram episódios recorrentes de depressão, um tratamento proporcionalmente prolongado é geralmente aconselhável.

## DESAFIOS

Embora o acesso insuficiente a prescritores competentes e sistemas integrados de cuidados seja virtualmente universal, os países do mundo todo também enfrentam grandes desafios regionais. Em países de alta renda, como os EUA, a prática de polifarmácia tem se tornado cada vez mais prevalente, embora faltem as evidências de sua eficácia e segurança. Escassez de prescritores e dependência excessiva de medicamentos na ausência intervenções psicossociais eficazes exacerbam esse problema. Existe uma preocupação que treinamento insuficiente e integração da equipe com “atendimento médico secundário remoto”

pode levar a "excesso de prescrição". Abordagens responsáveis para otimizar o excesso de prescrições ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento.

Outro desafio emergente nos países de alta renda tem a ver com o crescente uso comercial de testes farmacogenéticos antes de coletar evidência científica suficiente. Por outro lado, os países de baixa e média renda estão enfrentando uma escassez severa de medicamentos e de prescritores. Medicamentos que são considerados o padrão de atendimento em países de alta renda podem não estar disponíveis em países de baixa e média renda.

Alguns países têm menos de dez ou nenhum(a) psiquiatra infantil. Outros países questionaram a necessidade de psiquiatria infantil como especialidade em si. A crescente prática de conduzir ensaios clínicos em países de baixa e média renda, que beneficiara desproporcionalmente pacientes em países de alta renda, apresenta desafios éticos e de validade transcultural. Finalmente, na ausência de uma educação pública eficaz em países de alta e baixa e média renda, o uso de tratamentos falsos que não foram estudados cientificamente continua em ascensão.

## CONCLUSÕES

Quando utilizados adequadamente, os medicamentos têm um papel importante no tratamento de jovens com transtornos mentais graves. Existem evidências de que alguns medicamentos podem não só ajudar a controlar os sintomas, mas também a melhorar o funcionamento e acelerar a recuperação. Uma avaliação diagnóstica minuciosa e completa antes de considerar a medicação é fundamental, bem como a necessidade de monitoramento consistente durante o tratamento. O valor terapêutico de vários psicotrópicos está agora bem documentado, tanto a curto quanto a médio prazo, porém são necessárias mais pesquisas para entender melhor o impacto da farmacoterapia a longo prazo. A psicofarmacologia pediátrica continua a se desenvolver rapidamente e os médicos devem permanecer informados à medida que novos dados se tornarem disponíveis.

- Você tem perguntas?
- Comentários?

Clique aqui para ir para página do Facebook para compartilhar suas opiniões sobre o capítulo com outros leitores, perguntas sobre autores ou editores e faça comentários.

## REFERÊNCIAS

- Ansorge MS, Zhou M, Lira A et al. Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 2004; 306:879-881.
- Axelsson DA, Perel JM, Birmaher B et al. Sertraline pharmacokinetics and dynamics in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2002; 41:1037-1044.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 2008; 165:597-603.
- Birmaher B, Brent DA. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1503- 1526.
- Brent D, Emslie G, Clarke G et al. The Treatment of Adolescents with SSRI-Resistant Depression (TORDIA): a comparison of switch to venlafaxine or to another SSRI, with or without additional cognitive behavioral therapy. *Journal of the American Medical Association*, 2008; 299:901-913.
- Bridge JA, Iyengar S, Salary CB et al. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Medical Association*, 2007; 297:1683-1696.
- Chugani DC, Muzik O, Juhasz C et al. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 2001; 49:618-626.
- Cohen D, Dillon FR, Gladwin H et al. American parents' willingness to prescribe psychoactive drugs to children: A test of cultural mediators. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 2013; 48:1873-1887.
- Cooper WO, Habel LA, Sox CM et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365:1896-904.
- Correll CU, Manu P, Olshanskiy V et al. Cardiometabolic risk of second-generation antipsychotic medications during first-time use in children and adolescents. *Journal of the American Medical Association*, 2009; 302:1765- 1773.
- Daviss WB, Perel JM, Rudolph GR et al. Steady-state pharmacokinetics of bupropion SR in juvenile patients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2005; 44:349-357.
- Díez-Suárez A, Vallejo-Valdivielso M, Marín-Méndez JJ et al. Weight, Height, and Body Mass Index in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treated with Methylphenidate. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2017; 27:723-730.
- Emslie GJ, Kennard BD, Mayes TL, et al. Fluoxetine versus placebo in preventing relapse of major depression in children and adolescents. *American Journal of Psychiatry*. 2008;165: 459-467.
- Fegert JM, Kolch M, Zito JM et al. Antidepressant use in children and adolescents in Germany. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2006; 16:197-206.
- Findling RL, Johnson JL, McClellan J et al. Double-blind maintenance safety and effectiveness findings from the Treatment of Early-Onset Schizophrenia Spectrum (TEOSS) study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2010; 49(6):583-94.
- Findling RL, Kauffman RE, Sallee FR et al. Tolerability and pharmacokinetics of aripiprazole in children and adolescents with psychiatric disorders: an open-label, dose-escalation study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008; 28:441-446.
- Findling RL, Landersdorfer CB, Kafantaris V et al. First-dose pharmacokinetics of lithium carbonate in children and adolescents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2010; 30:404-410.
- Food and Drug Administration. 21CFR Parts 5- and 56. Additional safeguards for children in clinical investigations of FDA-regulated products. Federal Register 2001; 65 (April 24):20589-600.

- Gould M, Walsh BT, Munfakh JL. Sudden death and use of stimulant medications in children. *American Journal of Psychiatry*, 2009; 166:992-1001.
- Gray JAM. *Evidence-Based Healthcare*. New York, NY: Churchill- Livingstone, 1997.
- Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B et al. Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:180-187.
- Greenhill LL, Abikoff H, Chuang S et al. Efficacy and safety of immediate-release methylphenidate treatment for preschoolers with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1284-1293.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Archives of General Psychiatry*, 2006; 63:332-339.
- Hazell P, O'Connell D, Heathcote D et al. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *British Medical Journal*, 1995; 310:897- 901.
- Hsia Y, Wong, AY, Murphy, DG et al. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology*, 2014; 231:999-1009.
- Hughes CW, Emslie GJ, M. Lynn Crismon ML et al. Update from Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood major depressive disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:667-686.
- Kennard BD, Silva SG, Tonev S et al. Remission and recovery in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): acute and long-term outcomes. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2009; 48:186-95.
- King BH, Hollander E, Sikich L et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Archives of General Psychiatry*, 2009; 66:583-590.
- McClellan J, Kowatch R, Findling RL et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:107-125.
- MTA Cooperative Group. A 14-Month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Archives of General Psychiatry* 1999; 56:1073 -1086.
- MTA Cooperative Group. National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: changes in effectiveness and growth after the end of treatment. *Pediatrics*, 2004; 113:762-769.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary care*. NICE, 2005. (NICE Clinical guideline CG 28). Last updated: 2017.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Identification and Management of ADHD in Children, Young People and Adults*. NICE, 2008.
- Pediatric OCD Treatment Study (POTS). Cognitive-behavior therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder: the Pediatric OCD Treatment Study (POTS) randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:1969-1976.
- Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:894-921.
- Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clinical Pharmacokinetics*, 2007; 46:281-290.
- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Risperidone treatment of autistic disorder: longer term benefits and blinded discontinuation after six months. *American Journal of Psychiatry*, 2005a; 162:1361-1369.

- Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. A randomized controlled crossover trial of methylphenidate in pervasive developmental disorders with hyperactivity. *Archives of General Psychiatry*, 2005b; 62:1266-1274.
- Rosenthal R, Rosnow R, Rubin DB. *Contrasts and Effect Sizes in Behavioral Research*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2000.
- Sallee FR, DeVane CL, Ferrell RE. Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2000; 10:27-34.
- Sanders S, Glasziou PP, DelMar C et al. Antibiotics for acute otitis media in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004; 1.
- Sauer JM, Ring BJ, Witcher JM. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clinical Pharmacokinetics*, 2005; 44:571- 590.
- Schelleman H, Bilker WB, Strom BL et al. Cardiovascular events and death in children exposed and unexposed to ADHD agents. *Pediatrics*, 2011; 127:1102-1110.
- Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *British Medical Journal*, 2009; 339: b2880.
- Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rate based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2001; 40:168-179.
- Swanson JM, Elliott GR, Greenhill LL et al. Effects of stimulant medication on growth rates across 3 years in the MTA follow-up. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1014-1026.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): short-term effectiveness and safety outcomes. *Journal of the American Medical Association*, 2004; 292:807-820.
- TADS Team. The Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS): long-term effectiveness and safety outcomes. *Archives of General Psychiatry*, 2007; 64:1132-1144.
- Thyssen A, Vermeulen A, Fuseau E et al. Population pharmacokinetics of oral risperidone in children, adolescents and adults with psychiatric disorders. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010; 49:465-478.
- United States Department of Health and Human Services. Protection of Human Subjects. *Basic HHS Policy for Protection of Human Research Subjects*. Code of Federal Regulations, Title 45, Public Welfare: Part 46 (Subparts A-D): Protections of Human Subjects, Revised January 15, 2009 (available at: <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html>).
- Vitiello B. An international perspective on pediatric psychopharmacology. *International Review of Psychiatry*, 2008; 20:121-126.
- Vitiello B. Combined cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy for adolescent depression: does it improve outcomes compared with monotherapy? *CNS Drugs*, 2009a; 23:271-280.
- Vitiello B. Ethical considerations in psychopharmacological research involving children and adolescents. *Psychopharmacology*, 2003b; 171:86-91.
- Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2001; 11:25-34.
- Vitiello B, Davico C. Twenty years of progress in pediatric psychopharmacology: accomplishments and unmet needs. *Evidence-Based Mental Health*, 2018; 21:e10.
- Vitiello B, Elliott GR, Swanson JM et al. Blood pressure and heart rate in the Multimodal Treatment of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Study over 10 years. *American Journal of Psychiatry*, 2012; 169:167-177.
- Vitiello B, Emslie G, Clarke G et al. Long-term outcome of adolescent depression initially resistant to SSRI treatment. *Journal Clinical Psychiatry*, 2011; 71:388- 396.

- Vitiello B, Kratochvil CJ, Silva S et al. Research knowledge among the participants in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2007; 46:1642-1650.
- Vitiello B, Riddle MA, Greenhill LL et al. How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology? *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2003a; 42:634-641.
- Vitiello B, Silva S, Rohde P et al. Suicidal events in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal Clinical Psychiatry*, 2009b; 70:741- 747.
- Volkow ND, Swanson JM. Does childhood treatment of ADHD with stimulant medication affect substance abuse in adulthood? *American Journal of Psychiatry*. 2008;165(5):553–555.
- World Health Organization. *The World Health Report 2003: Shaping the Future*. World Health Organization, 2003.
- Wigal T, Greenhill LL, Chuang S et al. Safety and tolerability of methylphenidate in preschool children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2006; 45:1294-1303.
- Wilens TE, Adamson J, Monuteaux MC et al. Effect of prior stimulant treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder on subsequent risk for cigarette smoking and alcohol and drug use disorders in adolescents. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2008; 162:916- 921.
- Zhu S, Wang Y, Browne DC et al. Racial/ethnic differences in parental concern about their child's drug use in a nationally representative sample in the United States. *Journal of the National Medical Association*, 2009; 101:915-919.
- Zuvekas SH, Vitiello B. Stimulant medication use among US children: a twelve-year perspective. *American Journal of Psychiatry*, 2012; 169:160-166.
-

# Apêndice A.7.1

## EXERCÍCIOS DE AUTO-AVALIAÇÃO

**A.7.1 Descontinuar a risperidona em crianças com autismo e transtornos comportamentais graves:**

- A Aumenta o risco de recorrência
- B Resulta numa melhora do comportamento
- C Não faz nenhuma diferença
- D Diminui comportamentos autoagressivos
- E Melhora aprendizado

**A.7.2 Os medicamentos psicotrópicos foram tipicamente introduzidos para tratar transtornos do adulto e depois estendidos à população pediátrica, com exceção de:**

- A Clorpromazina
- B Psicoestimulantes
- C ISRS
- D Carbonato de lítio
- E Clozapina

**A.7.3 Quando comparada com adultos e ajustada pelo peso corporal, a massa relativa do tecido hepático e renal das crianças é:**

- A Menor
- B Similar
- C Maior
- D Muito maior
- E De nenhuma relevância clínica

**A.7.4 Usar uma medicação “off-label” significa que:**

- A Falta evidência de efetividade
- B Não recebeu aprovação para essa indicação por uma agência regulatória (ex.:FDA)
- C Tem efeitos colaterais significativos
- D Não é recomendado pela OMS
- E Não é recomendado por diretrizes de práticas clínicas

**A.7.5 Alguns medicamentos estão incluídos na lista da OMS de medicamentos essenciais para transtornos mentais e comportamentais, apesar:**

- A Do preço deles
- B Da sua disponibilidade
- C De serem “off-label”
- D Da falta de evidência de efetividade em crianças
- E De efeitos colaterais significativos

**A.7.6 Qual das enzimas listadas no CYP450 é mais relevante na psicofarmacologia pediátrica?**

- A CYP2C9
- B CYP2C19
- C CYP2B6
- D CYP3B7
- E CYP3A4

**A.7.7 Ao tratar crianças, diminuir a dose alvo de adultos com base no peso da criança:**

- A** É uma boa prática
- B** Reflete os princípios da farmacodinâmica
- C** Reduz efeitos colaterais
- D** Pode resultar em subtratamento
- E** Pode resultar em tratamento excessivo

**A.7.8 Antidepressivos tricíclicos para depressão em crianças:**

- A** Não deve ser usado
- B** São efetivos
- C** São melhores roláramos que em adultos
- D** Requerem doses menores que em adultos
- E** Requerem doses maiores que em adultos

**A.7.9 Tamanho do efeito é a diferença na medida do resultado entre os grupos de estudo...**

- A** Multiplicado pelo desvio padrão combinado no final do tratamento

- B** Dividido pelo desvio padrão combinado no final do tratamento
- C** Subtraído pelo desvio padrão combinado no final do tratamento
- D** Somado pelo desvio padrão combinado no final do tratamento
- E** Dividido pelo quadrado do desvio padrão combinado no final do tratamento

**A.7.10 Quais instruções listadas abaixo são verdadeiras ou falsas:**

- A** Quanto maior o número necessário para tratar (NNT), menor a efetividade do tratamento
- B** Mesmo para a mais efetiva medicação, como estimulantes em TDAH, a chance de uma criança individualmente obter um benefício clínico significativo é de aproximadamente 70%
- C** Medicções psicotrópicas atuais não devem ser prescritas a não ser que testes genéticos sejam realizados
- D** Psicoterapia não deve ser usada concomitantemente com medicação
- E** Drogas antipsicóticas são mais bem toleradas por crianças que adultos

**RESPOSTAS:**

- A.7.1 Resposta: A
- A.7.2 Resposta: B
- A.7.3 Resposta: C
- A.7.4 Resposta: B
- A.7.5 Resposta: D
- A.7.6 Resposta: E
- A.7.7 Resposta: D
- A.7.8 Resposta: A
- A.7.9 Resposta: B
- A.7.10 Resposta: A, verdadeira; B, verdadeira; C, falsa; D falsa; E, falsa.