

Psicofarmacoterapia

Heloisa Helena A Brasil^a e José F Belisário Filho^b

^aServiço de Saúde Mental da Infância e Adolescência do Instituto de Psiquiatria (IPUB) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). ^bCentro de Estudos Cognitivos da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Introdução

Atualmente, o psiquiatra da infância é colocado frente a inúmeros novos agentes farmacológicos com o perfil de maior tolerabilidade e de, potencialmente, causarem menos prejuízos. Isso os torna de grande interesse para a utilização em crianças. Entretanto, os dados em relação a eficácia e segurança destes agentes, e mesmo dos mais antigos, provêm de estudos realizados, em sua grande maioria em adultos.

Ao psiquiatra da infância e adolescência cabe a difícil decisão de usar ou não drogas cuja eficácia e segurança não foram adequadamente confirmadas, justamente no segmento etário mais vulnerável do ponto de vista biológico aos efeitos indesejáveis ou nocivos desses agentes.

No presente artigo serão apresentados os principais grupos farmacológicos e suas indicações na área de psiquiatria da infância e adolescência.

Principais grupos farmacológicos e indicações

Antidepressivos

Tradicionalmente, os antidepressivos são subdivididos tanto pelos grupos químicos a que pertencem quanto pela sua ação farmacológica: antidepressivos heterocíclicos (tricíclicos e tetracíclicos), inibidores da monoaminoxidase e, mais recentemente, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Em função do maior conhecimento de suas propriedades, ultimamente eles têm sido classificados segundo suas ações farmacológicas.¹ Os antidepressivos mais comumente usados em crianças e adolescentes se restringem aos antidepressivos tricíclicos (ADTs), os ISRS e, mais recentemente, a bupropiona.

ADTs

Dados de pesquisa em animais de laboratório indicam que os sistemas noradrenérgico e dopaminérgico da criança só estão inteiramente desenvolvidos no final da adolescência, início da idade adulta, enquanto o sistema serotoninérgico amadurece mais cedo.² Esses dados sugerem que crianças e adolescentes possam ser mais responsivos aos ISRS do que aos ADTs em determinadas indicações.

Os ADTs são os antidepressivos mais usados em crianças.³⁻⁵ No entanto, esse predomínio parece ser só uma questão de tempo. Devido ao perfil de menor risco e aos efeitos colaterais, os ISRS estão substituindo rapidamente os ADTs nas suas indicações e pesquisas.

O efeito terapêutico dos ADTs está associado à sua capacidade de diminuir a recaptção da noradrenalina e da serotoni-

na, potencializando as ações desses neurotransmissores. Seus efeitos colaterais resultam do bloqueio dos receptores muscarínicos, histamínicos e alfa-adrenérgicos.

As crianças são metabolizadores mais rápidos em relação ao organismo adulto.⁴ Nelas, os ADTs atingem rapidamente picos sanguíneos, favorecendo o aparecimento de efeitos colaterais e toxicidade. Conforme a dose diária, crianças abaixo de 12 anos devem recebê-la fracionada em até três vezes e os adolescentes em duas vezes ou em tomada única.^{2,3} Por outro lado, a existência de “metabolizadores lentos” em até 10% da população, também sugere precaução nas dosagens para evitar efeitos de intoxicação por acumulação da droga. Em crianças, o adágio “*start low and go slow*” vale para qualquer tipo de antidepressivo.

Os efeitos colaterais mais comuns dos ADTs em crianças são: boca seca, diplopia, constipação, sedação, tontura, náusea, insônia, ganho ou perda de peso, tremores de extremidades e palpitações. Esses efeitos, nem sempre presentes nas posologias menores, costumam ser transitórios e minimizados ao se iniciar o ADT em doses baixas e aumento progressivo. Relatos de irritabilidade⁴ e de inquietação podem ocorrer, associadas ou não aos níveis séricos dos ADTs.⁶ Os ADTs podem causar taquicardia por mudanças posturais repentinas, discrasias sanguíneas e favorecer o aparecimento de convulsões.⁴ Por sua vez, uma criança particularmente sensível aos efeitos anticolinérgicos da imipramina, amitriptilina ou clomipramina pode beneficiar-se com a nortriptilina, que ocasiona menos efeitos anticolinérgicos.³

O potencial cardiotoxico dos ADTs é seu fator adverso mais importante e está associado a doses altas, problemas na sua metabolização ou transtornos prévios da condução cardíaca. Pelo menos oito mortes súbitas em crianças foram relatadas com o uso de ADTs, na sua maioria com desipramina. Numa dessas mortes a criança usava imipramina na dosagem de 6 mg/kg/dia, ou seja, acima do limite recomendado.⁷ O uso de monitorização eletrocardiográfica periódica para detectar sinais de cardiotoxicidade por ADTs é assunto controverso. Bismaher et al. (Kye & Ryan²) sugerem eletrocardiograma (ECG) antes de se iniciar ADTs em crianças e adolescentes, para afastar defeitos de condução cardíaca, e acompanhamentos periódicos ao longo do tratamento.

De modo geral, as doses preconizadas dos ADTs mais usados em crianças e adolescentes devem ficar abaixo de 5 mg/kg/dia para imipramina e amitriptilina,⁶ e em até 3 mg/kg/dia para a clomipramina e a nortriptilina.⁴

Os ADTs devem ser retirados de modo gradual, para evitar efeitos de retirada abrupta (náusea, vômito, cefaléia, letargia e irritabilidade).

ISRS

Os ISRS inibem de modo potente e seletivo a recaptção de serotonina (5-HT) no terminal neuronal pré-sináptico.

Em relação aos ADTs, os efeitos colaterais dos ISRS são menos intensos e freqüentes, pela sua baixa afinidade aos receptores colinérgicos, noradrenérgicos e histamínicos.

Na população jovem, seus efeitos colaterais mais conhecidos são: cefaléia, náusea, anorexia, dor abdominal, tontura, sonolência, insônia, nervosismo, ansiedade, inquietação motora (tipo acatisia), sudorese excessiva e urticária.^{3,4,6} Também há relatos de crises convulsivas,³ reações do tipo maniformes em adolescentes⁸ e de desinibição psicomotora.⁹ As reações do tipo maniformes parecem ser dose dependente e a desinibição psicomotora tende a aparecer nos dez primeiros dias de uso pelo aumento rápido da dosagem.⁴ Reações adversas de sangramentos espontâneos do tipo hematoma, epístaxe e sangramento de mucosa oral foram relatados tanto em adultos quanto em crianças.¹⁰ Se uma criança apresentar efeitos colaterais importantes com um ISRS, isso não a impossibilita de tolerar e responder bem a outro ISRS.⁴

O ISRS deve ser iniciado em doses baixas (ex. 5 mg a 10 mg de fluoxetina), com aumento lento e progressivo. Após alcançar a dose adequada, deve-se aguardar de quatro a seis semanas para avaliar a resposta terapêutica. A retirada deve ser gradual, a cada cinco/sete dias, principalmente com ISRS de meia-vida curta (paroxetina, sertralina e fluvoxamina), para evitar "síndrome de retirada abrupta" (cefaléia, tontura, náusea, vômito, mialgia, calafrios, parestesias, irritabilidade, ansiedade intensa e problemas de sono).⁴ O tempo de aparecimento da síndrome depende do perfil farmacocinético do ISRS, variando de um a dez dias, podendo chegar a semanas com a fluoxetina.

Mesmo com poucos estudos quanto à eficácia e à segurança a curto e longo prazo em crianças e adolescentes, os ISRS vem substituindo os ADTs por não oferecerem risco de cardiotoxicidade e de letalidade por superdosagem.⁵

Bupropiona

É um antidepressivo atípico com mecanismo de ação parcialmente inibitório na recaptção da noradrenalina e da dopamina. Embora não recomendada para menores de 18 anos,¹ ela está sendo usada para tratamento do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças. A dosagem preconizada é de 3 mg/kg/dia a 6 mg/kg/dia em duas tomadas. Seus efeitos colaterais mais freqüentes são: boca seca, náusea, cefaléia, insônia, constipação e tremor. Também pode ocorrer acatisia, tontura, taquicardia e *rush* cutâneo. A bupropiona pode exacerbar tiques e provocar convulsões em doses maiores, principalmente acima de 300-450 mg/dia.¹

Indicações gerais

Na enurese infantil, os ADTs são a medicação de escolha, quando causas médicas foram excluídas e outras alternativas

não deram resultados (limitação da ingestão hídrica ao anoitecer, urinar antes de deitar, técnica de reforço positivo). A imipramina está indicada, a partir dos seis anos de idade, em doses entre 10 mg e 50 mg, à noite ou em duas tomadas.

Nos transtornos depressivos, os ensaios clínicos randomizados (ECR), seja com ADTs ou com ISRS, ainda são poucos e seus resultados contraditórios. Uma extensa revisão de ensaios clínicos conduzidos com crianças deprimidas mostra que nos quatro estudos abertos, usando controle plasmático de ADTs, as crianças apresentaram melhora clínica, enquanto estudos similares em adolescentes evidenciaram resposta negativa. Além disso, de nove ECR com ADTs e um único com fluoxetina, nas duas faixas etárias, só um com ADT conseguiu demonstrar eficácia em relação ao placebo.² Do mesmo modo, um estudo de metanálise analisando a eficácia comparativa dos ADTs com o placebo não demonstrou superioridade dos compostos ativos nos quadros depressivos em crianças e adolescentes.¹¹

Recentemente, um ECR demonstrou eficácia da fluoxetina, na dose de 20 mg/dia, em crianças deprimidas, e poucos efeitos colaterais foram registrados.¹² Num ensaio clínico aberto em crianças com depressão maior, foi observada melhora clínica e boa tolerância à paroxetina com doses variando entre 10 mg e 20 mg (dose média: 16,2 mg/dia).¹³

A interpretação de resultados clínicos positivos de estudos abertos e de relatos de caso com os novos antidepressivos requer cautela, porque taxas de resposta ao placebo em torno ou acima de 55% foram encontradas em muitos ECR com ADTs.⁵

Na prática, os ADTs e os ISRS são utilizados nos transtornos depressivos quando a manifestação é grave, traz sofrimento, prejuízos (no âmbito pessoal, social e escolar) e riscos para o paciente desse grupo etário. Geralmente a medicação é empregada junto a outras intervenções terapêuticas (psicoterapia de base analítica, cognitivo-comportamental, atendimento à família, orientação a professores, entre outras).

Martin et al⁵ apresentam minuciosa árvore decisória para o tratamento de depressão maior. Nos casos leves e moderados, sugerem abordagens psicoterápicas e, nos casos graves, o uso de ISRS (fluoxetina/paroxetina). Os ADTs, pelos efeitos cardiotoxícos, ficam reservados para casos refratários ou, como segunda opção, quando houver comorbidade com TDAH, tiques ou transtornos de ansiedade. Os autores ressaltam que o algoritmo que apresentam foi baseado nos poucos dados disponíveis de RCT referentes à eficácia e à segurança das drogas sugeridas e não deve ser entendido como um esquema rígido de tratamento.

No tratamento do TDAH, os ADTs são considerados drogas de segunda escolha e a bupropiona, terceira opção.¹⁴ Os ADTs estão indicados nos casos não responsivos ao metilfenidato, na sua contra-indicação, quando houver comorbidades, história familiar ou presença de tiques, síndrome de Tourette (ST) e risco de uso indevido do psicoestimulante por parte de familiares. A imipramina tem sido o ADT mais empregado para substituir o metilfenidato ou potencializar sua ação. A dose recomendada não deve nunca ultrapassar 5 mg/kg/dia e crianças com TDAH respondem com doses bem abaixo desse limite.¹⁴

A indicação de ISRS no tratamento do TDAH não encontra consenso na literatura e Popper¹⁴ coloca-os junto aos provavelmente ineficazes. Os resultados dos ensaios clínicos com os ISRS, nesse transtorno, são preliminares e seu uso considerado experimental.^{4,5,14} O uso de ISRS junto ao metilfenidato quando houver comorbidade requer prudência pelas referências ainda esparsas.⁴

Na maioria dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes os ECR com ADTs e ISRS ainda são escassos e seus resultados contraditórios. No entanto, nos estudos abertos com essas drogas há relatos de melhora clínica importante numa gama desses transtornos, incluindo transtorno de ansiedade de separação, de ansiedade excessiva, fobia escolar, mutismo seletivo e fobia social.⁶

Em ECR duplo-cego, a eficácia de imipramina em relação ao placebo foi investigada em adolescentes com fobia escolar e comorbidade com transtorno depressivo e de ansiedade. Todos os adolescentes receberam terapia cognitivo-comportamental (TCC) de modo concomitante. O tratamento com imipramina e TCC foi significativamente mais eficaz do que a combinação placebo e TCC, sugerindo melhores resultados com intervenção multimodal.¹⁵

No transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), as drogas indicadas são a clomipramina e os ISRS. Mais recentemente, o uso dessas drogas se estendeu aos transtornos alimentares, tricotilomania, comportamentos de auto-agressão, comportamentos ritualizados, repetitivos e estereotípias de crianças com retardo mental e/ou autismo infantil.⁴

Psicoestimulantes

Metilfenidato

No mercado brasileiro, o único psicoestimulante disponível é o metilfenidato, considerada droga de primeira escolha nos TDAH, tal como a dextroanfetamina, inexistente no Brasil. O metilfenidato, considerada segura e eficaz em crianças acima dos seis anos de idade, é a droga mais usada e estudada em crianças com TDAH.¹⁴ Existe menção de seu uso em crianças menores de quatro anos, mas seus efeitos colaterais são maiores e a eficácia menor, portanto, recomenda-se prudência em seu uso.¹⁶

Os psicoestimulantes estão indicados em quadros de narcolepsia, quando a reorganização do padrão de vida e de higiene do sono não são suficientes.

Estabilizadores do humor

Ainda não se tem estudos bem delineados, com amostra homogênea, comprovando a eficácia do lítio, da carbamazepina ou do valproato de sódio em relação ao placebo em crianças e adolescentes com transtorno bipolar I.⁴

Estudos abertos em crianças e adolescentes sugerem que o lítio pode ser eficaz em casos bem definidos de mania ou quando há história familiar desse transtorno.⁴ Nessa faixa etária, o tratamento com lítio exige muitas precauções: só deve ser iniciado na vigência de um segundo episódio de mania, se iniciado manter-se por pelo menos dois anos e sob criteriosa monitoração clínica.⁴

Um estudo aberto com lítio, carbamazepina e valproato de

sódio realizado em crianças e adolescentes com transtorno bipolar I ou II mostrou melhor taxa de resposta clínica com o valproato de sódio seguido do lítio e da carbamazepina. Todos tiveram boa tolerância clínica.¹⁷

Atualmente, a carbamazepina e o lítio tem sido usados em adolescentes com transtornos do comportamento do tipo agressivo e em quadros onde predominam flutuações do humor com manifestações frequentes de crise de raiva, irritabilidade fácil, comportamento explosivo, labilidade do humor e choro fácil.¹⁸

Em ECR duplo cego, a eficácia do divalproex de sódio em relação ao placebo foi investigada em crianças e adolescentes com transtorno de conduta e crises frequentes de intenso descontrole emocional. O divalproex foi efetivo em diminuir as crises de descontrole e a labilidade emocional e bem tolerado.¹⁹

O valproato de sódio e a carbamazepina não são aprovados nos Estados Unidos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de transtornos psiquiátricos em crianças. Ambos tem efeitos adversos importantes, em especial, leucopenia, plaquetopenia e mais raramente anemia aplástica. O valproato de sódio é hepatotóxico, principalmente em crianças mais jovens, e em mulheres está associado a obesidade e a ovário policístico.^{4,18} Há dois relatos de caso da possível associação do valproato de sódio com esclerodermia generalizada.²⁰

Antipsicóticos

Os antipsicóticos são substâncias que reduzem delírios e alucinações, sintomas que caracterizam manifestações psicóticas.

A classificação dessas drogas é feita, classicamente, segundo características bioquímicas. Dos compostos butirofenônicos, o haloperidol vem sendo o mais indicado para uso na infância e adolescência nas doses de: 0,25-6mg/dia (0,16-0,15 mg/kg/dia). Dos difenilbutilpiperidínicos, o pimozide é o mais indicado para transtornos de movimento na infância em doses de 1 mg/dia a 6 mg/dia (nunca excedendo 0,3 mg/kg/dia). Quanto às fenotiazinas, são subdivididas em alifáticas com a clorpromazina em doses estabelecidas entre 10 mg/dia e 200 mg/dia (0,5-3 mg/kg/dia); em piperidinas com a tioridazina nas doses entre 10 mg/dia e 200 mg/dia (0,5-3 mg/kg/dia) e em piperazinas com a trifluoperazina nas doses entre 2 mg/dia e 20 mg/dia. Entre as fenotiazinas, a clorpromazina, a tioridazina e a trifluoperazina, nas respectivas doses, são as mais empregadas nesse grupo etário.

Tendo em vista pacientes que não respondiam ao uso desses antipsicóticos convencionais e o risco de apresentarem discinesia tardia, novos medicamentos foram desenvolvidos, os chamados antipsicóticos atípicos: clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina. Esses antipsicóticos, pela baixa afinidade por receptores dopaminérgicos D2 e maior ação serotoninérgica, provocam menos sintomas extrapiramidais e menos prejuízos cognitivos secundários. No entanto, alguns desses novos antipsicóticos podem levar a efeitos adversos sérios, como a clozapina, pela diminuição do limiar convulsivo e alto risco de agranulocitose ou, efeitos indesejáveis como o aumento importante de peso pelo uso de olanzapina e clozapina.

Os antipsicóticos também são classificados de acordo com a potência e com o tipo de efeito colateral. Os antipsicóticos de

baixa potência – clorpromazina, tioridazina e clozapina – têm ação anticolinérgica mais acentuada, causam menos sintomas extrapiramidais e mais sintomas neurovegetativos. Os de alta potência, como o haloperidol e pimozide, têm potencial para causar mais sintomas extrapiramidais e provocar menos sedação, constipação e hipotensão.

Os antipsicóticos convencionais têm alto índice terapêutico e são geralmente seguros.²¹ Suas reações adversas mais conhecidas são neurológicas (sedação, sintomas extrapiramidais, *delirium*, convulsão) e cardiológicas (hipotensão e alterações no ECG). Crianças e adolescentes com lesão ou disfunção cerebral são mais sensíveis a efeitos extrapiramidais e alterações no comportamento. Dentre os efeitos adversos destacam-se as alterações importantes do comportamento (“behavioral toxicity”), tais como irritabilidade e disforia, que cessam com a suspensão da medicação neuroléptica.^{22,23}

Os sintomas de superdosagem são exacerbações dos efeitos colaterais conhecidos. Em crianças, deve-se procurar usar a menor dose que controle, efetivamente, o sintoma-alvo estabelecido. O aumento da dose também deve ser gradual, por exemplo, com acréscimos de 0,25 mg de haloperidol até se obter a dose de manutenção.

Nas crianças e adolescentes, os antipsicóticos convencionais são empregados numa gama maior de sintomas e distúrbios do que em pacientes adultos. São usados na ST, TDAH, transtornos do sono, na auto/heteroagressividade e na irritabilidade.²⁴ Quando utilizados em doses baixas com acompanhamento regular, inclusive com períodos de descontinuação, permitem que crianças gravemente comprometidas possam ser mantidas em sua família e comunidade.²³

Em relação ao uso de antipsicóticos atípicos em crianças, faltam trabalhos estabelecendo doses específicas, mas os poucos estudos controlados são promissores.^{25,26}

Quadros de início precoce, como a esquizofrenia na infância e os transtornos invasivos do desenvolvimento (TID), são, de modo geral, refratários aos neurolépticos convencionais e vários pesquisadores vem discutindo o uso de atípicos nessas condições.^{21,25,27} A risperidona (0,25 mg/dia) e a olanzapina estão sendo consideradas os antipsicóticos mais promissores para substituírem o haloperidol como droga de primeira escolha em clientela pediátrica.²¹

Indicações gerais

Lamentavelmente, os antipsicóticos têm sido empregados de modo abusivo em crianças com quadros psicóticos, autismo e/ou retardo mental, muitas vezes sem se levar em conta os efeitos neurotóxicos potenciais nesses pacientes.²⁴ Como esses quadros são condições crônicas e de difícil manejo, o clínico tende a fazer uso freqüente dessas drogas, mantendo-as por tempo prolongado, sem controle adequado dos sintomas-alvo. A orientação adequada sugere proceder uma reavaliação do quadro a cada seis meses, observar a existência ou não de movimentos anormais e a necessidade da reintrodução da medicação. Em crianças, deve-se dar preferência aos antipsicóticos de alta potência, como haloperidol ou trifluoperazina, em função do embotamento cognitivo causado pelo maior efeito sedativo daqueles de baixa potência.

Nos TID, o uso dos antipsicóticos de alta potência como o haloperidol, o pimozide e a trifluoperazina vem sendo feito há anos. Sintomas de hiperatividade, agressividade e esterotipias podem ser reduzidos. A tioridazina está indicada nos casos com maior risco de convulsões e de comportamento hiperativo. Campbell²⁸ preconiza o uso de haloperidol em baixas doses por períodos maiores de seis meses visando, principalmente, o controle da hiperatividade e da agressividade. Nos autistas hipoativos, pode-se usar a trifluoperazina em doses baixas. Estudos com a risperidona, tendo em vista sua ação serotoninérgica, têm se mostrado promissores.²⁶

A esquizofrenia de início precoce (EIP), ou seja, desencadeada antes dos 12 anos, é rara, porém na adolescência sua ocorrência é relatada como mais freqüente. Os estudos duplo-cegos apontam uma boa resposta a drogas mais incisivas em doses baixas, como o haloperidol. A melhor resposta refere-se ao controle de alucinações, delírios persecutórios e idéias de referência.²³ Tendo em vista que a desorganização do pensamento é um dos sintomas que menos responde aos antipsicóticos convencionais, a clozapina tem sido utilizada para EIP.^{25,27}

Os antipsicóticos têm sido utilizados nos quadros depressivos com sintomas psicóticos em adolescentes que não respondem ao uso isolado de antidepressivos. Os neurolépticos de baixa potência (ex. clorpromazina), assim como os incisivos, são indicados em doses muito baixas. É importante lembrar a freqüente diminuição dos níveis séricos de nortriptilina, quando associada a clorpromazina nesses pacientes. Nos transtornos bipolares em crianças e adolescentes, existem poucos estudos mostrando a eficácia de antipsicóticos. Existem relatos do uso de risperidona e clozapina em pacientes com quadros maníacos refratários e o uso de haloperidol por períodos curtos associado aos estabilizadores de humor.²³

Quando a agressividade está presente em crianças e adolescentes com transtornos disruptivos e de conduta, o uso de doses baixas de haloperidol (0,025-0,2 mg/kg/dia) e tioridazina (2,5 mg/kg/dia) está bem estabelecido.²¹ Este grupo parece ser especialmente susceptível a sedação e sintomas extrapiramidais, tanto quanto os pacientes com retardo mental.²⁸ Para evitar a piora do déficit cognitivo nesse último grupo, o sintoma-alvo deve ser bem definido e os antipsicóticos usados criteriosamente. Nesses pacientes, os sintomas que respondem melhor são comportamento agressivo, impulsividade e esterotipias. Quando necessária uma medicação de baixa potência, optar pela tioridazina em relação à clorpromazina, pois esses pacientes têm maior risco de convulsões.²³

Na ST são utilizadas doses baixas de haloperidol ou pimozide, visando o controle dos tiques vocais e motores. Esses pacientes são muito sensíveis a efeitos colaterais, o que pode prejudicar a continuidade do tratamento. O pimozide parece não causar prejuízos cognitivos facilitando a adesão do paciente.²⁹ O potencial cardiotoxicidade do pimozide em doses altas (maiores que 0,3 mg/kg/dia) deve ser lembrado. A risperidona vem sendo usada como coadjuvante no tratamento de pacientes com TOC associado ou não à ST que não respondem bem aos esquemas tradicionais.

A relação entre controle dos sintomas e possíveis efeitos colaterais deve ser levada em consideração nas indicações dos

antipsicóticos no TDAH. A tioridazina e a clorpromazina são consideradas efetivas, mas os prejuízos cognitivos e os efeitos colaterais limitam seu uso aos casos refratários.²³

É fundamental que o profissional esteja atento aos prejuízos cognitivos provocados pelos neurolépticos pois as crianças, geralmente, respondem com alterações no comportamento (irritabilidade, crises de raiva).³⁰ Em crianças com hiperatividade, são descritas alterações comportamentais associadas a doses altas de neurolépticos.²¹

Ansiolíticos

Os ansiolíticos/hipnóticos do grupo dos benzodiazepínicos são prescritos com grande frequência em adultos por serem eficazes em quadros de ansiedade e bons indutores do sono.

Na infância, os distúrbios de sono e as manifestações de ansiedade são frequentes e, geralmente, a resolução desses quadros depende muito mais de intervenções no ambiente do que do emprego de drogas psicoativas. A indicação de benzodiazepínicos nessas situações fica reservada ao uso a curto prazo, enquanto outras modalidades de assistência e medidas de suporte ambiental estão sendo tomadas. Deve ser levada em conta a relação risco-benefício no uso dessas drogas, pois alterações cognitivas e sedação podem ocorrer ocasionando prejuízos no aprendizado escolar.

Conforme o efeito que se deseja obter, os benzodiazepínicos são escolhidos segundo sua alta ou baixa potência e tempo de ação breve ou mais longa. Quanto menor a criança, maior o cuidado na prescrição dos benzodiazepínicos. Deve se dar preferência àqueles cujos mecanismos farmacocinéticos e efeitos adversos são mais conhecidos (ex. diazepam, lorazepam,

clonazepam).⁶ Também deve ser lembrado que os de alta potência (clonazepam) e/ou de meia vida curta (lorazepam, alprazolam) são os que mais provocam problemas de dependência e síndrome de retirada.³⁰ O clonazepam vem sendo usado em crianças como droga anticonvulsivante há décadas, mas só mais recentemente seu emprego tem se estendido a quadros psiquiátricos.

Recentemente, determinados benzodiazepínicos (alprazolam, clonazepam) também vem sendo indicados para transtorno de ansiedade de separação, transtorno de pânico e fobia escolar em crianças e adolescentes. Eles são utilizados nas doses de 0,014 mg/kg/dia a 0,08 mg/kg/dia e 0,007 mg/kg/dia a 0,05 mg/kg/dia, respectivamente.³⁰ Devido à falta de estudos controlados, o uso de ansiolíticos deve ser limitado a situações especiais e por curto período de tempo.⁶

Em crianças são descritos quadros de “reação paradoxal” (irritabilidade, crises de raiva, hiperatividade ou agressividade) com o uso de benzodiazepínicos e que remitem com a retirada da droga.⁶

Conclusão

Nunca é demais lembrar o quanto é necessário ampliar o estudo da eficácia e da segurança dos psicofármacos no organismo infantil, seu modo de ação e conseqüências a curto, médio e longo prazo em todos os aspectos do desenvolvimento. Progressos nessa área devem estar associados a avanços no conhecimento das manifestações psicopatológicas da criança. Se as especificidades no campo da psiquiatria da infância e adolescência não forem respeitadas, a criança de hoje corre o risco de ser tratada como um adulto em miniatura, à imagem da criança nos séculos passados.

Referências

1. McConville BJ, Chaney RO, Browne KL, Freidman L, Cottingham E, Nelson D. Newer antidepressants: beyond selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *Pediatric Clin N Am* 1998;45(5): 1157-69.
2. Kye C, Ryan N. Pharmacologic treatment of child and adolescent depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1995;4(2):261-81.
3. Trallero JT. Antidepressivos In: Trallero JT, Fornieles JC, Giral MG, Garcia LL. *Psicofarmacología clínica de la infancia y la adolescencia*. Barcelona: Masson; 1998. p. 39-119.
4. Viesselman JO. Antidepressant and antimanic drugs. In: Werry JS, Aman MG. *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. 2nd ed. New York: Plenum; 1999. p.249-96.
5. Martin A, Kaufman J, Charney D. Pharmacotherapy of early-onset depression: update and new directions. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9(1):135-57.
6. Velosa JF, Riddle MA. Pharmacologic treatment of anxiety disorders in children and adolescent. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9(1):119-34.
7. Varley CK, McClellan J. Case study: two additional sudden deaths with tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(3):90-394.
8. Oldroyd J. Paroxetine-induced mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(6):721.
9. Dummit E, Klein R, Tancer N, Asche B, Martin J. Fluoxetine treatment of children with selective mutism: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:615-21.
10. Nelva A, Guy C, Tardy-Poncet B, Beyens MN, Ratrema M, Benedetti C, et al. Syndromes hémorragiques sous antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine: a propos de sept cas et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 2000;21(2):152-60.
11. Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Robertson J, Henry D. Efficacy of tricyclic drugs in treating child and adolescent depression: a meta-analysis. *BMJ* 1995;310:897-901.
12. Emslie GJ, Rush JA, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1031-7.
13. Rey-Sanchez F, Gutiérrez-Casares JR. Paroxetine in children with major depressive disorder: an open trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(10):1443-7.
14. Popper CW. Pharmacological alternatives to psychostimulants for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2000;9(3):605-46.
15. Bernstein GA, Borchardt CM, Perwien AR, Crosby RD, Kushner MG, Thuras PD, et al. Imipramine plus cognitive-behavioral therapy in the treatment of school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(3):276-83.

16. Barkley RA, DuPaul GJ, Connor DF. Stimulants. In: Werry JS, Aman MG. Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents. 2nd ed. New York: Plenum; 1999. p. 213-47.
17. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, Bucci JP, Hume JH, Kromelis M, et al. Effect size of lithium, divalproex sodium and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39(6):713-20.
18. Davanzo PA, McCracken JT. Mood stabilizers in the treatment of juvenile bipolar disorder: advances and controversies. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 2000;9(1):159-82.
19. Donovan SJ, Stewart JW, Nunes EV, Quitkin FM, Parides M, Daniel W, et al. Divalproex treatment for youth with explosive temper and mood lability: a double-blind, placebo-controlled crossover design. *Am J Psychiatry* 2000;157(5):818-20.
20. Britz M. Panesclerose universal de possível natureza idiossincrática. [monografia]. Rio de Janeiro: Universidade Estadual do Rio de Janeiro/Hospital Universitário Pedro Ernesto; 2000.
21. Findling RL, Schulz SC, Reed MD, Blumer JL. The antipsychotics. In: Findling RL, Blumer JL, editors. *Pediatric Clin N Am* 1998;45(5):1205-33.
22. Brunn R. Subtle and underrecognized side effects of neuroleptic treatment in children with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:621-4.
23. Ernst M, Malone RP, Rowan AB, George R, Gonzalez NM, Silva RR. Antipsychotics (Neuroleptics). In: Werry JS, Aman MG, editors. *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. 2nd ed. New York: Plenum; 1999. p. 297-328.
24. Coyle JT. Psychotropic drug use in very young children. *JAMA* 2000;283(8):1059-60.
25. Kumra S, Frazier M, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
26. McDougle CJ, Scahill L, McCracken JT, Aman MG, Tierney E, Arnold LE, et al. Research units on pediatric psychopharmacology (RUPP): autism network. Background and rationale for an initial controlled study of risperidone. *Child Adolesc Psychiatry Clin N Am* 2000;9(1):201-24.
27. Remschmidt HE, Schulz E, Martin M, Warnke A, Trott GE. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophr Bull* 1994;20(4):727-45.
28. Campbell M, Cueva J, Hallin A. Autism and pervasive developmental disorders. In: Wiener JM, editor. *Diagnosis and psychopharmacology of childhood and adolescent disorders*. New York: John Wiley & Sons; 1996. p. 151-93.
29. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, et al. A controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(8):722-30.
30. Werry J, Aman M. Anxiolytics, sedatives, and miscellaneous drugs. In: Werry JS, Aman MG, editors. *Practitioner's guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. 2nd ed. New York: Plenum; 1999. p. 297-328.

Correspondência: Heloisa Helena Alves Brasil

Rua Gomes Carneiro, 64/301 Ipanema – 22071-110 Rio de Janeiro, RJ, Brasil – E-mail: helbra@prolink.com.br