

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Depressão na População Pediátrica: Contexto Terapêutico Atual e Desafios à Inovação**Depression in the Paediatric Population: Current Therapeutic Context and Challenges to Innovation**

✉ Ana Rita Rodrigues ¹, ✉ Filipe Palavra ^{2,3,4,*}, ✉ Victoria Bell ¹, ✉ Filipa Mascarenhas-Melo ⁵, ✉ Luis Almeida ³, ✉ Francisco Veiga ⁵

1-Laboratório de Sociofarmácia e Saúde Pública / Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria / Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Laboratório de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Instituto de Investigação Clínica e Biomédica de Coimbra (iCIBR), Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Centro Académico Clínico de Coimbra (CACC), Coimbra, Portugal

5-Laboratório de Desenvolvimento e Tecnologias do Medicamento, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/230029/2023>

Informações/Informations:

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 4, outubro-dezembro 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Review Article, published in Sinapse, Volume 23, Number 4, October-December 2023. Electronic version in www.sinapse.pt

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY 4.0. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY 4.0. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Antidepressivos/uso terapêutico;
Criança;
Depressão/tratamento;
Perturbação Depressiva/tratamento;
Perturbação Depressiva Major/tratamento farmacológico;
Vortioxetina/uso terapêutico.

Keywords:

Antidepressive Agents/therapeutic use;
Child;
Depression/therapy;
Depressive Disorder/therapy;
Depressive Disorder, Major/drug therapy;
Vortioxetine/therapeutic use

Autor Correspondente /*Corresponding Author:**

Filipe Palavra
Centro de Desenvolvimento da Criança – Neuropediatria, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Avenida Afonso Romão,
3000-602 Coimbra, Portugal
3398@chuc.min-saude.pt

Recebido / Received: 2023-05-07

Aceite / Accepted: 2023-12-17

Publicado / Published: 2024-01-22

Resumo

A depressão *major*, enquanto condição clínica associada à maior taxa de incapacidade, a nível mundial, apresenta contornos muito particulares quando afeta a população pediátrica. As alterações bioquímicas e fisiopatológicas associadas à depressão são naturalmente influenciadas por aspetos socioeconómicos e de dinâmica familiar, o que contribui para uma grande heterogeneidade e variabilidade na sintomatologia expressa pelas crianças e adolescentes. A pandemia de COVID-19, na sequência da implementação das necessárias medidas de mitigação da infeção pelo vírus, veio agudizar a doença mental na população em geral, incluindo na população pediátrica, contribuindo de forma significativa para aumentar os casos de ansiedade, depressão e até de stress pós-traumático. Esta revisão pretende sistematizar os aspetos fisiopatológicos da depressão de manifestação precoce na vida, assim como o seu contexto terapêutico atual, lançando alguma luz sobre a farmacogenética e a forma como medicamentos multimodais se perfilam para poder ser usados na população pediátrica. Foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e Google Scholar, tendo sido apenas incluídos nesta revisão os artigos escritos em inglês e português publicados em revistas indexadas à Web of Science, assim como as orientações vigentes para prescrição farmacológica na depressão pediátrica. Os resultados permitiram compilar os dados atuais de eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no tratamento desta situação clínica e discutir o paradigma atual da saúde mental em pediatria.

Abstract

Major depression, as a clinical condition associated with the highest rate of disability worldwide, presents very particular contours when it affects the pediatric population. The biochemical and pathophysiological changes associated with depression are naturally influenced by socioeconomic aspects and family dynamics, which contributes to great heterogeneity and variability in the symptoms expressed by children and adolescents. The COVID-19 pandemic, following the implementation of the necessary measures to mitigate the virus infection, has worsened mental illness in the general population, including the pediatric population, significantly contributing to an increase in cases of anxiety, depression and even of post-traumatic stress. This review aims to systematize the pathophysiological aspects of depression

that manifests early in life, as well as its current therapeutic context, shedding some light on pharmacogenetics and the way in which multimodal drugs are designed to be used in the pediatric population. A search was conducted in the PubMed and Google Scholar databases, and only articles written in English and Portuguese published in journals indexed to the Web of Science were included in this review, as well as current guidelines for pharmacological prescription in pediatric depression. The results made it possible to compile current data on the efficacy and safety of medications used to treat this clinical situation and discuss the current paradigm of mental health in pediatrics.

Introdução

A depressão é uma doença psiquiátrica que afeta milhões de indivíduos em todo o mundo. Com características devastadoras na produtividade e na qualidade de vida da pessoa com ela diagnosticada, a curto prazo conduz ao aparecimento de sintomas como humor deprimido, perda de interesse e de prazer em atividades do quotidiano,¹ mas a longo prazo está associada a problemas na aprendizagem, na vida profissional, corrói as relações interpessoais e propicia o aparecimento de muitas outras comorbilidades psiquiátricas.² A depressão é atualmente considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a doença causadora de maior incapacidade.³

Apesar de mais prevalente em adultos e idosos, a depressão na população pediátrica é uma realidade e está a tornar-se um problema de saúde pública.⁴ Jovens deprimidos apresentam três vezes mais risco de serem diagnosticados com depressão grave em idade adulta e 50% dos adolescentes terão um novo episódio depressivo.⁵ Sendo a idade pediátrica caracterizada por importantes aquisições no neurodesenvolvimento, com alterações estruturais e cognitivas acentuadas, é de particular relevância clínica refletir sobre a utilização de psicofármacos nesta população especial, em particular de antidepressivos.

A pandemia de COVID-19 alterou as rotinas de milhões de pessoas e as crianças e adolescentes não foram exceção. O isolamento social, o aumento do tempo online, as aulas digitais e a pausa nas atividades extracurriculares poderão ser fatores de enorme impacto negativo na saúde mental das crianças e adolescentes,⁶ não havendo ainda evidência suficiente para aferir se o aumento da prevalência de doença mental poderá advir destas alterações, se estará relacionado com a conscientização para o tema e para a importância do diagnóstico ou se se deverá a outros fatores.⁷

A investigação clínica tem permitido gerar alguma evidência quanto ao papel de possíveis inovações terapêuticas na população pediátrica, mantendo-se favorável o binómio omnipresente de segurança e eficácia, para sustentar uma determinada intervenção. Adicionalmente, a saúde mental é cada vez mais uma prioridade nas políticas em saúde, assentando como primordial nos serviços de saúde de vários Estados-Membro da União Europeia (UE). Esta situação gera um ambiente favorável ao aprofundar de investigação na área, surgindo, assim, várias oportunidades e desafios para o entendimento, a prevenção e o tratamento da depressão de início em idade pediátrica. Este trabalho visa rever o panorama terapêutico atual na depressão de manifestação precoce na vida, aprofundando alguma da inovação terapêutica que, pelo menos a médio prazo, poderá contribuir para mudar alguns paradigmas atualmente vigentes.⁸

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na literatura sobre depressão pediátrica, em relação à sua fisiopatologia, manifestações clínicas, terapêutica farmacológica e estratégias de intervenção, no presente momento. Para esse efeito, procedeu-se a uma pesquisa nas bases de dados PubMed e Google Scholar com os termos “depression”, “pediatric population”, “antidepressants”, “safety”, “effectiveness”, “SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitors*)” e “COVID-19”. Os artigos foram restritos aos escritos em inglês e português e a sua relevância foi estratificada após a leitura dos títulos e dos resumos, considerando também a tipologia das revistas científicas onde foram publicados, tendo sido apenas incluídas as referências de revistas indexadas na Web of Science. Daqui resultaram 123 artigos, dos quais foram selecionados e incluídos nesta revisão 49. Paralelamente, foram consultados documentos técnicos e orientadores nas páginas oficiais das estruturas reguladoras, nomeadamente

damente a Organização de Mundial de Saúde (OMS), Agência Europeia do Medicamentos (EMA), Food and Drug Administration (FDA) e a Direção Geral de Saúde (DGS). A pesquisa foi realizada com base nas perguntas de estudo “Qual a terapêutica farmacológica na depressão pediátrica e quais as suas problemáticas?”, “Quais os novos alvos terapêuticos para a depressão?” e ainda “Qual o impacto da COVID-19 na saúde mental da população pediátrica?” entre setembro de 2021 e agosto de 2022, resultando num total de 69 referências bibliográficas.

Saúde Mental

A saúde mental, segundo a OMS, pode ser definida como “um estado de bem-estar no qual cada indivíduo compreende o seu próprio potencial, sabe lidar com o stress normal de vida, pode trabalhar de forma produtiva e frutífera, sendo capaz de prestar uma contribuição para a sua comunidade”.⁹ Cerca de 700 mil pessoas cometem suicídio anualmente, sendo esta a quarta causa de morte na população com idade compreendida entre os 15 e os 29 anos.¹⁰ A doença mental engloba vários tipos de perturbações, cada uma com as suas especificidades, sendo definida como uma síndrome caracterizada por perturbação clinicamente significativa na cognição, regulação emocional ou comportamento de um indivíduo, que reflete disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes ao funcionamento mental.¹ A depressão e a esquizofrenia são exemplos de doença mental, assim como as doenças do neurodesenvolvimento (como o autismo), sendo que, para além de extremamente recorrentes, são muito prevalentes na população geral.¹¹

A Depressão Pediátrica

Enquadramento Fisiopatológico da Doença

A depressão está inserida num quadro mais genérico de várias perturbações depressivas.¹ Em termos fisiopatológicos, caracteriza-se por um défice na neurotransmissão, nomeadamente de neurotransmissores do tipo monoamina (noradrenalina, serotonina e dopamina) na fenda sináptica. Várias são as teorias que pretendem explicar a origem deste défice, não havendo consenso. No entanto, a evidência aponta para uma sinergia entre vários fatores, nomeadamente: os fatores socioambientais, tais como o estatuto socioeconómico ou a exposição a circunstâncias stressoras (doenças crónicas,

violência, abuso, entre outros)¹²; a existência de fatores psicológicos com base nas teorias da personalidade¹³; a predisposição genética; e alterações nos mecanismos neuroquímicos, neuroendócrinos¹⁴ e neuroanatômicos.¹⁵ Os polimorfismos mais estudados são as alterações que envolvem genes que codificam o transportador da serotonina (5-HTTLPR) e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).¹⁶ Adicionalmente, os fatores hereditários são também considerados sinérgicos, uma vez que os filhos de pais com doença mental têm pelo menos duas vezes mais risco de desenvolverem o mesmo tipo de condição clínica, em comparação com crianças cujos pais não têm história de doença mental.¹⁷

Epidemiologia da Doença

Segundo a OMS, a depressão é uma doença com elevada prevalência a nível mundial, estimando-se que mais de 322 milhões de pessoas de todas as idades sofram desta patologia.¹⁸ O género feminino é o mais afetado, apesar de os índices de suicídio serem mais elevados nos homens.¹⁹ Um estudo que envolveu dez países europeus procurou analisar a doença mental, em termos epidemiológicos e concluiu que a depressão é a segunda mais prevalente (4,6%), sendo apenas superada pela fobia específica (5,5%).²⁰

Mundialmente, cerca de 14% das crianças e adolescentes entre os 10 e os 19 anos sofrem de problemas de saúde mental. Estima-se que a depressão ocorra em 1,1% dos adolescentes entre os 10 e os 14 anos e em 2,8% dos adolescentes entre os 15 e os 19 anos.²¹ Metade das perturbações tem início antes dos catorze anos e haverá que reconhecer que as doenças neuropsiquiátricas são a principal causa de incapacidade na população jovem, o que acarreta um peso pessoal, familiar e social muito grande.²² Nas crianças, o rácio diagnóstico é semelhante entre rapazes e raparigas.²³ Todavia, após a puberdade, os sintomas depressivos são duas a três vezes mais frequentes no género feminino.²⁴

Cerca de 50% da população pediátrica diagnosticada e com terapêutica implementada para a depressão permanece com sintomas clínicos por um ano e, 20% a 40% desta, por dois anos.²⁵ Sabe-se que existe uma correlação entre a predisposição genética e a prevalência de depressão em crianças e adolescentes.²⁶ Ainda assim, não é possível distinguir, com base exclusiva nos dados familiares, se o fator causal da doença é genético, ambiental,²⁷ ou se resultou de uma combinação de ambos,

particularmente em crianças cujos progenitores tenham depressão. Os filhos de pais depressivos apresentam três vezes maior risco de desenvolverem este tipo de doença mental²⁸ e este é um dos fatores de risco mais consistentes e replicáveis na literatura médica.²⁹ Outros que poderão também estar implicados (inclusivamente atuando em conjunto) dizem respeito à presença de ansiedade, eventos traumáticos, temperamento das próprias crianças e exposição ao stress.³⁰

Especificações da Depressão Pediátrica

i) Características Clínicas Particulares

Sendo a idade pediátrica um período de desenvolvimento caracterizado por múltiplas alterações físicas, psicológicas, cognitivas e sociais, o diagnóstico de depressão pode tornar-se complexo. Ao contrário da doença de início na população adulta, a depressão pediátrica não está tão bem descrita. Fatores como o número menor de indivíduos afetados pela doença, menor financiamento da respetiva investigação e heterogeneidade de sintomas podem estar na origem desta problemática e, por conseguinte, dificultar o diagnóstico. Nas crianças e adolescentes, situações como insucesso escolar e dificuldades de aprendizagem, receio e tentativa de evitar a frequência à escola, mau comportamento e até sintomas de doenças físicas, sem evidência de patologia, podem indicar um quadro depressivo. Estas situações são comuns a várias condições clínicas e até podem estar associadas ao período de crescimento, podendo, no entanto, estar na base de um quadro de depressão relativamente camuflada.² Os sintomas depressivos comuns às crianças e jovens são a irritabilidade, sintomas somáticos e reatividade ao afeto. Nas crianças acresce a frequente comorbilidade com ansiedade e perturbação de défice de atenção, com ou sem hiperatividade. Nos adolescentes, sintomas como a sensibilidade extrema à rejeição e hipersónia podem ser também sintomas associados a um estado depressivo.³¹

ii) Riscos a Longo Prazo

Verifica-se uma forte associação entre o início precoce de uma perturbação do humor e o desenvolvimento a longo prazo de outras situações desta classe nosológica, expondo a importância do diagnóstico e acompanhamento assertivos destas crianças e adolescentes. A fase aguda da depressão apresenta efeitos negativos nos domínios pessoal, social e educacional. A longo prazo, os indivíduos cuja depressão teve início em idade pediá-

trica podem ser objeto de elevadas taxas de recorrência e, por conseguinte, têm elevada probabilidade de desenvolver uma doença crónica.² Os principais resultados negativos a longo prazo são a ansiedade, o abuso de substâncias ilícitas, o suicídio,³² défices de atenção e hiperatividade,³³ bem como problemas de saúde físicos.³⁴

Terapêutica Farmacológica em Pediatria

Antidepressivos Aprovados em Pediatria

Atualmente, apenas dois inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) têm aprovação para tratamento da depressão na população pediátrica pela FDA,³⁵ sendo que a American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP) recomenda o uso da fluoxetina em crianças com 8 ou mais anos e do escitalopram em jovens a partir dos 12 anos.⁷ Em 2006, a EMA emitiu um comunicado, no qual recomenda apenas a utilização de fluoxetina em crianças com 8 ou mais anos de idade.³⁶ No caso de Portugal, não existe nenhuma orientação específica que defina a terapêutica antidepressiva a utilizar em Pediatria.³⁷ Segundo os resumos das características do medicamento (RCM) dos ISRS comercializados no nosso país,³⁸⁻⁴² o único com esta indicação aprovada é a fluoxetina.⁴³ Após a sua descoberta, os ISRS foram a grande esperança no tratamento da depressão em todas as faixas etárias, pela sua eficácia semelhante, melhor tolerabilidade e redução dos efeitos adversos, comparativamente às classes de antidepressivos até então comercializados. Todavia, quase 40% dos adolescentes mantêm sintomas depressivos após o tratamento inicial e ainda há evidência muito limitada para os procedimentos a implementar em doentes “resistentes ao tratamento”.⁴⁴ No caso da população pediátrica, 25% experienciam reações adversas físicas, emocionais ou comportamentais,⁴⁵ de onde podem resultar falhas na adesão à terapêutica. A desinibição comportamental e a ideação suicida são efeitos adversos comuns na população pediátrica, com graves repercussões na continuidade do tratamento, nomeadamente no que concerne aos efeitos paradoxais, colocando-se, deste modo, em causa o benefício-risco da intervenção.⁴⁶ Atendendo ao panorama terapêutico atualmente aprovado para esta população especial, não existe alternativa farmacológica para crianças e adolescentes que não respondam ou não tolerem os ISRS.

A Variabilidade da Doença

Novos estudos vieram permitir inferir que a depres-

são assenta em inúmeros fatores causais, envolvendo assim, parâmetros genéticos, biológicos e ambientais, que culminam no conhecido déficit de neurotransmissores.⁴⁷ Nesta interação complexa, multifatorial e sem hierarquização, os aspetos predisponentes e perpetuantes da doença não se encontram definidos, de onde resulta a existência de uma grande quantidade de subcategorias diagnósticas, dentro do grupo nosológico das perturbações depressivas, que assim se afiguram como correspondendo a um espectro de sintomas, mais do que a uma entidade perfeitamente definida e balizada. Assim, em alguns casos, a predisposição genética poderá ser vista como a responsável pelo surgimento da doença, mas na maioria deles é da complexa interação que ela pode ter com múltiplos factores ambientais (sociais, económicos, culturais...) que resultam os sintomas.²⁰ Assim se define uma doença complexa.

Ausência de Estudos a Longo Prazo

A depressão é uma doença que se prolonga por um extenso período de tempo na sua fase aguda, com sintomas bem marcados que podem perdurar e tornar-se persistentes. Num episódio depressivo, os sintomas costumam existir praticamente todo o dia, em quase todos os dias, por, pelo menos, duas semanas.¹⁹ Cerca de 20%-30% dos casos evoluem para perturbação depressiva persistente,⁴⁸ quando as queixas de humor permanecem por, pelo menos, dois anos em adultos e um ano em crianças.¹ Os sintomas residuais têm profundo impacto na qualidade de vida dos doentes, aumentando a probabilidade de recorrência da doença, o que pode acontecer em 80% dos casos, ao longo da vida.¹² Os problemas do foro cognitivo afetam 85% a 94% dos doentes com depressão *major* e 39% a 44% dos doentes em período de remissão.⁴⁹ Caracterizam-se por dificuldades de raciocínio e concentração e problemas em tomar decisões,¹ causando perda de funcionalidade a longo prazo. Um episódio depressivo é responsável por alterações no cérebro por si só, sendo que estas, quando ocorrem num adolescente, apresentam menor reversibilidade do que quando comparadas às alterações verificadas no adulto.⁵⁰ Num adulto, a administração crónica de um antidepressivo causa alterações estruturais e funcionais compensatórias,⁵¹ que permitem que se retome o estado inicial, após a cessação da terapêutica. Em modelos animais jovens, o fármaco é assimilado pelo cérebro imaturo, altera o desenvolvimento deste através da sua incorporação no

fenótipo e, por conseguinte, gera alterações estruturais e funcionais permanentes.⁵² Estas alterações podem, assim, ter efeitos a longo prazo, nomeadamente estarem na origem das elevadas taxas de recorrência sem contacto com um novo episódio de *stress proximal*,⁵³ para além de estarem associadas ao desenvolvimento de outras doenças mentais, como os distúrbios alimentares, ansiedade e o abuso de substâncias ilícitas.⁵⁴ Uma vez que os estudos existentes foram conduzidos em modelos animais, pela respetiva dificuldade em relacionar as evidências apresentadas com a população humana, são necessários mais estudos preditores nesta área. Uma investigação mais robusta sobre os efeitos desta terapêutica em crianças e adolescentes ao longo da sua vida adulta permitirá avaliar o respetivo binómio benefício-risco, no tocante ao impacto dos psicofármacos no desenvolvimento, em potência, de um cérebro ainda imaturo.

Desafios à Inovação

Farmacogenética

Os principais alvos da farmacogenética dos antidepressivos em pediatria têm sido os genes que codificam as enzimas metabolizadoras, como o citocromo P45055 e os recetores e transportadores das monoaminas,⁴ envolvidos nas diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas da resposta individual à terapêutica. Apesar de já ter sido possível desenvolver orientações para as doses de diversos antidepressivos a utilizar nos adultos,⁵⁶ a adaptação destas para a população pediátrica tem sido limitada.⁴ Todavia, os estudos existentes até à data englobam um largo espectro de idades (oito aos vinte e cinco anos), estando sujeitos às diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas inerentes ao crescimento biológico. Contudo, mais estudos terão que ser realizados para averiguar se os resultados obtidos até ao momento são fruto do desenho dos ensaios até agora conduzidos ou das dificuldades de reproduzir conhecimento de farmacogenética do adulto na população pediátrica.⁴

Fármacos Multimodais

Com uma melhor compreensão da doença, surge a necessidade de responder aos potenciais novos alvos terapêuticos que se vão encontrando. Desta forma, a vortioxetina, atualmente o único antidepressivo multimodal, mostra capacidade de atuar em vários alvos, por mecanismos de ação diferenciados. Assim, a vortioxetina permite responder à principal dificuldade relativa

ao mecanismo de ação dos ISRS, através da libertação contínua de serotonina para a fenda sináptica, ao mesmo tempo que impede a sua recaptação.⁵⁷ Este tipo de antidepressivos, atualmente, está apenas aprovado para utilização na população adulta quando não há resposta clínica a outros fármacos. Para a população pediátrica ainda não existem dados de segurança e eficácia.⁵⁸ Alguns ensaios clínicos têm vindo a ser realizados nesta população para averiguar a farmacocinética, segurança e tolerabilidade da vortioxetina. Num ensaio de doze semanas para avaliar a segurança e efetividade da vortioxetina em adolescentes (12 aos 17 anos) diagnosticados com depressão *major*, utilizando as mesmas doses aprovadas para adultos (10 mg/dia a 20 mg/dia), verificou-se que estas eram seguras e bem toleradas, não se registando uma diferença significativa no tocante à eficácia do fármaco. Uma meta-análise que comparou a eficácia e segurança de vários antidepressivos na população pediátrica,⁵⁹ concluiu que a vortioxetina não reduz os sintomas de forma significativa, podendo estar associada a um ligeiro aumento da probabilidade de reações adversas e ao declínio de funções, pelo que dever-se-ão conduzir mais estudos nesta população, a fim de clarificar o real benefício (ou não) deste tipo de medicamentos.⁶⁰

Depressão Pediátrica Pós-Pandemia COVID-19

A pandemia de COVID-19 teve um enorme impacto na população mundial, não só pelo número de mortos, mas também pelas medidas de isolamento social e restrições impostas, na tentativa de se mitigar a propagação do vírus.⁶⁰ Apesar de a doença não condicionar tantos *outcomes* negativos na população pediátrica, a saúde mental das crianças e adolescentes por todo o mundo foi negativamente afetada.⁸ O isolamento social, o ensino remoto e a cessação de atividades extracurriculares são exemplos de alterações da rotina.⁶ Estas medidas levaram à diminuição da atividade física e da socialização das crianças e adolescentes com os seus pares,⁸ causando incerteza, ansiedade,⁶⁰ depressão e manifestações de stress pós-traumático,⁶¹ tanto durante, como após o isolamento. Os principais sinais de alerta são a tristeza, a solidão, a preocupação, a irritabilidade e as alterações alimentares e do padrão de sono.^{6,61} Comparativamente aos adultos, a pandemia teve impactos a longo prazo superiores nos adolescentes, sendo que a extensão da doença mental depende da idade, educação, existência de necessidades educativas especiais, estatuto so-

cioeconómico e pré-existência de problemas de saúde mental.⁸ Com a pandemia, as crianças tornaram-se mais carentes, com maior necessidade de atenção e mais dependentes dos pais ou tutores.⁸ Os dados do primeiro ano de pandemia indicam que a prevalência da depressão na população pediátrica quase duplicou, face aos dados pré-pandemia e que 1 em cada 4 crianças e adolescentes apresentam sintomas depressivos,⁶² sendo que os adolescentes mais velhos e as raparigas apresentam maior risco.⁶³ Um estudo inglês que analisou a prescrição de antidepressivos antes da pandemia (2016-2019) e durante (janeiro a agosto de 2020) identificou um acréscimo de 4 milhões de embalagens de antidepressivos dispensadas.⁶⁴ Nos Estados Unidos da América, o consumo de antidepressivos na população pediátrica aumentou 0,1% entre abril e dezembro de 2020, comparativamente ao período homólogo em 2019,⁶⁵ apesar do aumento do número de casos diagnosticados.

Discussão

Atualmente, os ISRS são os únicos fármacos que garantem eficácia e maior segurança para o tratamento da depressão *major* moderada a grave, independentemente da idade do doente,⁵⁹ apesar de começarem a surgir vários estudos que poderão indicar a segurança de novas moléculas⁶⁶ e até de novos mecanismos para tratamento.⁴ A realização de mais ensaios clínicos nesta população com fármacos multimodais (como a vortioxetina) poderá ser a nova oportunidade farmacológica para verificar melhor efetividade e segurança dos antidepressivos em crianças e adolescentes, face aos atuais ISRS.

A pandemia de COVID-19 provocou mais de 2 milhões de mortes mundialmente e forçou o isolamento global da população.⁶⁷ O impacto desta situação na saúde mental das crianças e adolescentes fez-se naturalmente notar, mas é ainda necessário um maior intervalo de tempo para medir com mais rigor a consequência que se afigura óbvia entre o isolamento e a emergência de psicopatologia.⁸ O isolamento provocou a disrupção das rotinas e o enfraquecimento da conexão social, provocando a perda de motivação e propósito⁶¹ que poderão estar na origem de alguns problemas de saúde mental, como é o caso da depressão. O isolamento levou ainda ao aumento do número de horas em que os adolescentes e crianças estiveram expostos a ecrãs e conteúdos digitais, daqui resultando naturalmente um aumento dos problemas comportamentais e mentais.⁶⁸ A nível global, o con-

sumo de antidepressivos aumentou com a pandemia de COVID-19, mas existem ainda poucos estudos que façam esta análise especificamente na população pediátrica. Dos poucos dados existentes, regista-se uma tendência para a estabilização da sua prescrição a crianças e a adolescentes, mas dúvidas subsistem se tal acompanha ou não a real necessidade do recurso a este tipo de fármacos.⁶⁵

O foco dos sistemas de saúde deverá ser a prevenção da doença, promoção da saúde e tratamento atempado, após um diagnóstico precoce. Dadas as diferentes variáveis implicadas na população pediátrica (os fatores genéticos, biológicos, psicológicos, socioambientais e a heterogeneidade dos doentes), deverão ser adotadas estratégias flexíveis que podem ser revistas e adaptadas para cada situação, género e/ou estadió de desenvolvimento das crianças e adolescentes, seja nas escolas, em casa ou na comunidade.⁸

Conclusão e Perspetivas Futuras

Numa condição multifatorial, tal como a depressão *major* se apresenta, é crucial o reconhecimento precoce dos sintomas clínicos que levam ao diagnóstico, particularmente numa população tão especial como a pediátrica, em que a heterogeneidade é uma das palavras de ordem. O tratamento atempado poderá mitigar o impacto das alterações neurobiológicas que se encontram descritas como decorrendo da própria depressão, mas também poderá incrementar a probabilidade de sucesso de uma intervenção farmacológica que poderá ser tão mais útil quanto menos prolongada no tempo, atendendo também ao eventual efeito sobre o desenvolvimento cerebral.

Apesar de todas as questões de eficácia, segurança e tolerabilidade levantadas até ao momento, o tratamento da depressão *major* em crianças e adolescentes com ISRS tem benefícios que ultrapassam os potenciais riscos, assim como a probabilidade de um *outcome* negativo, quando se efetua uma comparação com uma depressão não tratada.

A pandemia de COVID-19 trouxe um incremento muito significativo de manifestações psicopatológicas, entre as quais as perturbações de humor, onde a depressão figura em grande destaque. É, pois, muito pertinente a reflexão sobre como, com quê e durante quanto tempo tratar as crianças e adolescentes acometidas por esta situação. A utilização excessiva de ecrãs é uma dificuldade acrescida, nesta intervenção, não só pelo manifesto contributo para a génese da perturbação de humor, mas também pelo potencial papel perpetuador do isolamento social e da ruminação afetiva.

O incremento do nível de conhecimento relativo à farmacogenética poderá ser uma ferramenta terapêutica importante no futuro, mas ainda é muito limitada a evidência que permite a sua ligação à pediatria. Estratificar o risco associado à prescrição de alguns fármacos, ponderando a probabilidade de que possam gerar efeitos adversos, assim como avaliar o risco de recidiva da doença podem ser objetivos ambiciosos, mas plausíveis, atendendo ao que se vai descrevendo, nos estudos relacionados com esta área. Todavia, a extrapolação direta destas conclusões de estudos conduzidos em adultos para a população pediátrica poderá ser abusiva e não necessariamente linear. Mas não deixa de ser apetecível começar a explorar este domínio, em particular quando se pondera a utilização de fármacos multimodais, como a vortioxetina, cujo potencial para preencher algumas lacunas clinicamente relevantes parece ser interessante.

Adicionalmente, dado que a saúde mental é um direito inquestionável, permitindo que os cidadãos usufruam de uma vida com qualidade e bem-estar,⁶⁹ terá esta temática que passar a assumir um maior protagonismo no desenho de políticas de saúde, nas sociedades modernas. E vendo o peso e o estigma que pode existir quando a doença se manifesta precocemente na vida, mais relevância adquire a intervenção precoce e eficaz nesta doença. Deseja-se multimodal, como os fármacos, mas nunca adiada. A saúde mental das crianças e dos adolescentes é um espelho da efetiva saúde mental das populações onde se inserem e carece, neste momento, de grande atenção e dedicação. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

ARR e VB: Elaboração do manuscrito;

FP e FMM: Revisão crítica do manuscrito e aprovação final;

LA e FV: Supervisão e aprovação do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5th ed. Chicago: APA; 2014.
- Zhou X, Teng T, Zhang Y, Del Giovane C, Furukawa TA, Weisz JR, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 581–601. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30137-1.
- World Health Organization. Mental health. [accessed 21 Jan 2022] Available at: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1.
- Maruf A Al, Greenslade A, Arnold PD, Bousman C. Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review. *J Affect Disord*. 2019; 254: 98–108. doi: 10.1016/j.jad.2019.05.025.
- Thapar A, Eyre O, Patel V, Brent D. Depression in young people. *Lancet*. 2022; 400: 617–31. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01012-1.
- Hertz MF, Barrios LC. Adolescent mental health, COVID-19, and the value of school-community partnerships. *Inj Prev*. 2021; 27: 85–6. doi: 10.1136/injuryprev-2020-044050.
- Walter HJ, Abright AR, Bukstein OG, Diamond J, Keable H, Ripperger-Sühler J et al. Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with major and persistent depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2023; 62: 479–502. doi: 10.1016/j.jaac.2022.10.001.
- Singh S, Roy D, Sinha K, Parveen S, Sharma G, Joshi G. Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations. *Psychiatry Res*. 2020; 293. doi:10.1016/j.psychres.2020.113429.
- World Health Organization. Mental Health: a state of wellbeing. https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/en/
- World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: Global Health Estimates. Geneva: WHO; 2021.
- World Health Organization. Mental disorders. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018; 392: 2299–312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- Fu Z, Brouwer M, Kennis M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Psychological factors for the onset of depression: A meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2021; 11. doi:10.1136/bmjopen-2021-050129.
- Schmitgen MM, Depping MS, Bach C, Wolf ND, Kubera KM, Vasic N et al. Aberrant cortical neurodevelopment in major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2019; 243: 340–7. doi: 10.1016/j.jad.2018.09.021.
- Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, Fox PT. Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Am J Psychiatry*. 2020; 177: 422–34. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19050560.
- Buch AM, Liston C. Dissecting diagnostic heterogeneity in depression by integrating neuroimaging and genetics. *Neuropsychopharmacology*. 2021; 46: 156–75. doi: 10.1038/s41386-020-00789-3.
- Johnson SE, Lawrence D, Perales F, Baxter J, Zubrick SR. Prevalence of mental disorders among children and adolescents of parents with self-reported mental health problems. *Community Ment Health J*. 2018; 54: 884–97. doi: 10.1007/s10597-017-0217-5.
- World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: WHO; 2017.
- World Health Organization. Fact Sheets on Depression. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- de Almeida JMC. A saúde mental dos portugueses. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos; 2018.
- World Health Organization. Adolescent mental health. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>
- World Health Organization. 10 Facts on Mental Health. 10 Facts on Mental Health. [accessed 21 Jan 2022] Available at: https://www.who.int/features/factfiles/mental_health/mental_health_facts/en/ 23 Silk JS, Price RB, Rosen D, Ryan ND, Forbes EE, Siegle GJ et al. A longitudinal follow-up study examining adolescent depressive symptoms as a function of prior anxiety treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2019; 58: 359–67. doi: 10.1016/j.jaac.2018.10.012.
- Bernaras E, Jaureguizar J, Garaigordobil M. Child and adolescent depression: A review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments. *Front Psychol*. 2019; 10. doi:10.3389/fpsyg.2019.00543.
- Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD004851. doi: 10.1002/14651858.CD004851.pub3.
- Van Dijk MT, Murphy E, Posner JE, Talati A, Weissman MM. Association of multigenerational family history of depression with lifetime depressive and other psychiatric disorders in children: results from the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) Study. *JAMA Psychiatry*. 2021; 78: 778–87. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0350.
- Hankin BL, Young JF, Gallop R, Garber J. Cognitive and Interpersonal Vulnerabilities to Adolescent Depression: Classification of Risk Profiles for a Personalized Prevention Approach. *J Abnorm Child Psychol*. 2018; 46: 1521–33. doi: 10.1007/s10802-018-0401-2.
- Jaffee SR, Sligo JL, McAnally HM, Bolton AE, Baxter JM, Hancox RJ. Early-onset and recurrent depression in parents increases risk of intergenerational transmission to adolescent offspring. *J Child Psychol Psychiatry*. 2021; 62: 979–88. doi: 10.1111/jcpp.13356.
- Slomian J, Honvo G, Emonts P, Reginster JY, Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Women's Health*. 2019; 15. doi:10.1177/1745506519844044.
- Carballo JJ, Llorente C, Kehrmann L, Flamarique I, Zuddas A, Purper-Ouakil D et al. Psychosocial risk factors for suicidality in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 29: 759–76. doi: 10.1007/s00787-018-01270-9.
- Rey JM, Bella-Awusah TT, Liu J, Professor of Psychiatry F. Depression in Children and Adolescents. IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health 2015. Chicago: IACAPAP; 2015.
- Asselmann E, Wittchen HU, Lieb R, Beesdo-Baum K. Sociodemographic, clinical, and functional long-term outcomes in adolescents and young adults with mental disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; 137: 6–17. doi: 10.1111/acps.12792.
- Avenevoli S, Swendsen J, He JP, Burstein M, Merikangas KR. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015; 54: 37–44. e2. doi: 10.1016/j.jaac.2014.10.010.
- Ames ME, Leadbeater BJ. Depressive symptom trajectories and physical health: Persistence of problems from adolescence to young adulthood. *J Affect Disord*. 2018; 240: 121–9. doi: 10.1016/j.jad.2018.07.001.
- Food & Drug Administration. Depression Medicines. 2019. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/depression-medicines>
- Agência Europeia de Medicamentos. European Medicines Agency adopts a positive opinion for the use of Prozac in the treatment of children and adolescents suffering from depression. London:EMA; 2006.

37. Direção-Geral da Saúde. Norma DGS: Prescrição de Anti-depressivos Médicos do Sistema Nacional de Saúde. Lisbon: DGS; 2011.
38. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento - Citalopram. 2021. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
39. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento - Sertralina. 2022. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
40. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento - Paroxetina. 2019. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
41. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento - Escitalopram. 2020. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
42. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento - Fluvoxamina. 2021. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
43. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP. Resumo das Características do Medicamento - Fluoxetina. 2021. [accessed 21 Jan 2022] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
44. Dwyer JB, Stringaris A, Brent DA, Bloch MH. Annual Research Review: Defining and treating pediatric treatment-resistant depression. *J Child Psychol Psychiatry*. 2020; 61: 312–32. doi: 10.1111/jcpp.13202.
45. Bezchlibnyk-Butler KZ, Virani AS. Clinical handbook of psychotropic drugs for children and adolescents. Berlin: Hogrefe & Huber Publishers; 2004.
46. Spielmans GI, Spence-Sing T, Parry P. Duty to Warn: Antidepressant Black Box Suicidality Warning Is Empirically Justified. *Front Psychiatry*. 2020; 11. doi:10.3389/fpsy.2020.00018.
47. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. *Neuron*. 2020; 107: 234–56. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002.
48. Schramm E, Klein DN, Elsaesser M, Furukawa TA, Domschke K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 801–12. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30099-7.
49. Conradi HJ, Ormel J, De Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study. *Psychol Med*. 2011; 41: 1165–74. doi: 10.1017/S0033291710001911.
50. Andersen SL, Navalta CP. Annual research review: New frontiers in developmental neuropsychopharmacology: Can long-term therapeutic effects of drugs be optimized through carefully timed early intervention? *J Child Psychol Psychiatry*. 2011; 52: 476–503. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02376.x.
51. Brunello N, Mendlewicz J, Leonard B, Montgomery S, Craig Nelson J, Paykel E, et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002; 12: 461–75. doi: 10.1016/S0924-977X(02)00057-3.
52. Andersen SL. Trajectories of brain development: Point of vulnerability or window of opportunity? In: *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Amsterdam: Elsevier; 2003. p. 3–18.
53. Planchez B, Surget A, Belzung C. Animal models of major depression: drawbacks and challenges. *J Neural Transm*. 2019; 126: 1383–408. doi: 10.1007/s00702-019-02084-y.
54. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet* 2012; 379: 1056–67. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60871-4.
55. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res*. 2018; 96: 100–7. doi: 10.1016/j.jpsy.2017.09.024.
56. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 102: 37–44. doi: 10.1002/cpt.597.
57. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): Enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015; 20: 93–97.
58. Autoridade Nacional Do Medicamento E Produtos De Saúde I.P. Resumo das Características do Medicamento - Vortioxetina. [accessed 21 Jan 2022] Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brintellix-epar-product-information_pt.pdf
59. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013674. doi: 10.1002/14651858.CD013674.pub2.
60. Meherali S, Punjani N, Louie-Poon S, Rahim KA, Das JK, Salam RA, et al. Mental health of children and adolescents amidst covid-19 and past pandemics: A rapid systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18. doi:10.3390/ijerph18073432.
61. Nearchou F, Hennessy E, Flinn C, Niland R, Subramaniam SS. Exploring the impact of covid-19 on mental health outcomes in children and adolescents: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17: 8479. doi: 10.3390/ijerph17228479.
62. Racine N, McArthur BA, Cooke JE, Eirich R, Zhu J, Madigan S. Global prevalence of depressive and anxiety symptoms in children and adolescents during COVID-19: a meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2021; 175: 1142–50. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2021.2482.
63. Ma L, Mazidi M, Li K, Li Y, Chen S, Kirwan R, et al. Prevalence of mental health problems among children and adolescents during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021;293:78-89. doi: 10.1016/j.jad.2021.06.021.
64. Rabeea SA, Merchant HA, Khan MU, Kow CS, Hasan SS. Surging trends in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19. *Daru*. 2021;29:217-21. doi: 10.1007/s40199-021-00390-z.
65. Chua KP, Volerman A, Conti RM. Prescription Drug Dispensing to US Children During the COVID-19 Pandemic. *Pediatrics*. 2021; 148. doi:10.1542/peds.2021-049972.
66. Findling RL, Delbello MP, Zuddas A, Emslie GJ, Ettrup A, Petersen ML, et al. Vortioxetine for major depressive disorder in adolescents: 12-week randomized, placebo-controlled, fluoxetine-referenced, fixed-dose study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022; 61: 1106–18. doi: 10.1016/j.jaac.2022.01.004.
67. Jones EAK, Mitra AK, Bhuiyan AR. Impact of covid-19 on mental health in adolescents: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18: 2470. doi: 10.3390/ijerph18052470.
68. Marques de Miranda D, da Silva Athanasio B, Sena Oliveira AC, Simões-e-Silva AC. How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents? *Int J Disaster Risk Reduct*. 2020; 51. doi:10.1016/j.ijdr.2020.101845.