

# Psicofármacos para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática

## Pharmacotherapy for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents: a systematic review

Carlos Renato Moreira Maia,<sup>1,2</sup> Luis Augusto Rohde<sup>1,2</sup>

### Resumo

Os transtornos de ansiedade são muito prevalentes em crianças e adolescentes, causando sérios prejuízos quando não tratados. O tratamento farmacológico desses transtornos ainda é pouco pesquisado, não havendo consenso sobre sua indicação. O objetivo deste estudo é verificar a eficácia e a tolerabilidade dos psicofármacos indicados para esses transtornos em crianças e adolescentes, no contexto da medicina baseada em evidências. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, consultando-se as principais bases de dados disponíveis e contatando-se os autores. Foram encontrados, ao todo, sete artigos de qualidade A e B, conforme critérios da Colaboração Cochrane. Os resultados foram satisfatórios para os inibidores da recaptação da serotonina, pouco significativos ou desfavoráveis para benzodiazepínicos e imipramina. Alguns estudos apresentam problemas metodológicos. Sugere-se melhoria no planejamento de futuros ensaios clínicos.

**Descritores:** Transtornos mentais diagnosticados na infância; Transtornos da ansiedade; Inibidores de captação da serotonina; Antidepressivos; Psicofarmacologia

### Abstract

Anxiety disorders are very prevalent in children and adolescents, causing serious impairments. The pharmacological treatment for these disorders is not much investigated in children and adolescents. Thus, there is no consensus about its indication. The present study aims to check the efficacy and tolerability of drugs used for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents in the context of evidence based medicine. A systematic literature review was carried out in the main databases. In addition, authors were contacted. We found seven studies classified as A or B according to criteria established by the Cochrane Collaboration. Findings suggest efficacy for selective serotonin reuptake inhibitors, insignificant or unfavorable results for benzodiazepines and imipramine. Some studies present methodological problems. Methodological improvements are needed in futures clinical trials.

**Descriptors:** Mental disorders diagnosed in childhood; Anxiety disorders; Serotonin uptake inhibitors; Antidepressive agents; Psychopharmacology

<sup>1</sup> Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

### Correspondência

Luis Augusto Rohde  
Serviço de Psiquiatria da Infância e Adolescência  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Rua Ramiro Barcelos, 2350  
90035-003 Porto Alegre, RS, Brasil  
E-mail: lrohde@terra.com.br

Financiamento: Inexistente

Conflito de interesses: O Dr. Rohde é conferencista ou consultor das seguintes companhias farmacêuticas: Bristol-Myers Squibb, Eli-Lilly, Janssen-Cilag e Novartis.

Submetido: 11 Novembro 2005

Aceito: 24 Março 2006

## Introdução

Os transtornos de ansiedade (TA) são patologias frequentemente identificadas em crianças e adolescentes, podendo ocasionar prejuízos no funcionamento familiar, social e escolar.<sup>1</sup>

No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – 4ª edição (DSM-IV),<sup>2</sup> não existe uma categoria específica para transtornos de ansiedade na infância. O transtorno de ansiedade de separação (TAS) é classificado como “outros transtornos da infância e adolescência”. Transtorno de pânico (TP), fobias específicas (FE), fobia social (FS), transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) podem ocorrer em todas as faixas etárias e são encontrados em um capítulo específico do Manual. Além disso, quadros sintomáticos não classificados no DSM-IV, como a recusa escolar, podem estar associados a diversos tipos de TA em crianças e adolescentes, tais como o TAG, FE, FS ou TAS.<sup>3</sup> Devido ao fato de os TA em crianças e adolescentes serem frequentemente comórbidos entre si, optou-se por agrupar os diferentes diagnósticos, assim como é feito em vários trabalhos na literatura (ver Harpold et al.).<sup>4</sup> Além disso, escalas de avaliação de sintomas ansiosos na infância – por exemplo, *Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders* (SCARED)<sup>5</sup> – também são construídas para a avaliação de diversos transtornos ansiosos ao mesmo tempo (FS, TAG, TAS). Somado a isso, os ensaios clínicos que abordam esse grupo de patologias são escassos e raramente apresentam um transtorno isoladamente.

A prevalência dos TA na infância e adolescência situa-se ao redor de 13%.<sup>6</sup> Em um estudo realizado na região Sudeste do Brasil, a prevalência de TA encontrada em crianças foi 4,6%, enquanto que, entre os adolescentes, o percentual se elevou para 5,8%.<sup>7</sup>

Os psicofármacos, em especial os inibidores da recaptção da serotonina (ISRS), são considerados importantes componentes do tratamento dos TA.<sup>1</sup> Entretanto, revisões sistemáticas e metanálises abordando tratamento medicamentoso de TA na infância ainda são escassas.<sup>8</sup> O objetivo desta revisão sistemática é abordar a eficácia e a tolerabilidade dos tratamentos farmacológicos para o TAG, TAS, FS, FE e TP em crianças e adolescentes.

## Método

O fluxograma descrevendo a busca dos artigos encontra-se na Figura 1. Os critérios de avaliação da qualidade metodológica dos estudos estão de acordo com o Cochrane Handbook.<sup>9</sup> Categoria A: Baixo risco de viés – a alocação dos pacientes ocorreu de forma clara e adequada; Categoria B: Risco moderado de viés – processo de alocação adequado, porém não acrescenta os detalhes do processo; Categoria C: Alto risco de viés – o processo de alocação foi inadequado; Categoria D: o estudo não é aleatório.

### 1. Critérios de inclusão

1) Tipos de estudos: ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo com tratamentos farmacológicos para TA em crianças e adolescentes. Incluíram-se intervenções tanto em paralelo como em *cross-over*.

2) Patologias: TAG, TAS, FS, FE e TP, de acordo com os critérios da DSM-IV. O TOC<sup>10</sup> e o TEPT<sup>11</sup> não foram incluídos porque suas etiopatogenias parecem ser mais bem explicadas por alterações neurobiológicas próprias, e também porque já existe metanálise abordando o tratamento do TOC.<sup>8</sup> Dois estu-

dos abordando diagnósticos apenas presentes no DSM-III e DSM-III-R (transtorno de excesso de ansiedade e transtorno evitativo) foram incluídos.

3) Faixa etária: crianças entre 5 e 11 anos; adolescentes entre 12 e 17 anos.

4) Tipos de intervenções: antidepressivos, benzodiazepínicos e placebos.

### 2. Critérios de exclusão

Artigos de revisão, ensaios clínicos com intervenções não farmacológicas e ensaios clínicos que não satisfizeram os critérios A e B, segundo o Cochrane Handbook.<sup>9</sup>

### 3. Estratégia de busca de referências

Foi dividida em três etapas:

1) Pesquisou-se as principais bases de dados eletrônicas:

a) Registro de Ensaios Controlados da Colaboração Cochrane (até fevereiro/2006). Termos utilizados: *anxiety and (child or children or adolescent)*.

b) Medline (1966-fevereiro/2006). Termos utilizados: *(medication or drugs or psychoph\*) and anxiety and child\**; *anxiety and (child\* or adolescent) and (fluoxetine or sertraline or paroxetine or citalopram or fluvoxamine or escitalopram or duloxetine or amitriptyline or clomipramine or imipramine or desipramine or nortriptyline or maprotiline or mianserine or mirtazapine or nefazodone or trazodone or reboxetine or bupropion or venlafaxine or tianeptine or moclobemide or tranlycypromine or phenelzine or buspirone or benzodiazepines)*.

c) LILACS (1980-fevereiro/2006) e SciELO (1987-fevereiro/2006). Termos utilizados: “*ansiedade or anxiety or ansiedad*” and (mesma estratégia do item “b” nos idiomas inglês, português e espanhol).

d) PsycINFO (1985-2006). Termos utilizados: (mesma estratégia do item “b”).

e) Busca de ensaios clínicos na Internet: *Centre for Reviews and Dissemination*; *ClinicalTrials.com*; *ClinicalTrials.gov*; *Current Controlled Trials*; *GlaxoSmithKline Clinical Trial Register*; *Lilly Clinical Trial Registry*; *National Research Register of Health*; *TrialsCentral - online clinical trials listings*.

Ainda nesta fase, foram solicitadas informações aos autores sobre estudos em andamento. Também foram analisadas as referências bibliográficas dos artigos.

2) A segunda etapa foi dedicada à exclusão dos artigos não relevantes à pesquisa por meio da análise do resumo dos mesmos. Quando o resumo não oferecia informações suficientes, ou estava indisponível, optou-se pela busca do artigo.

3) Na terceira etapa, os autores excluíram os estudos classificados como C ou D; os ensaios clínicos restantes foram classificados em A ou B.

### Resultados

Identificou-se 4.846 estudos possivelmente relevantes durante a primeira etapa e 26 foram selecionados para avaliação mais detalhada. Destes, restaram cinco ensaios clínicos classificados como B e dois classificados como A (Tabela 1). Não foi possível a realização de uma metanálise devido à heterogeneidade dos estudos.

Os artigos da *Research Units on Pediatric Psychopharmacology* (RUPP) e Walkup apresentam os resultados de uma mesma amostra de pacientes. Entretanto, foram analisados em conjunto porque as informações se complementam.<sup>12-13</sup>

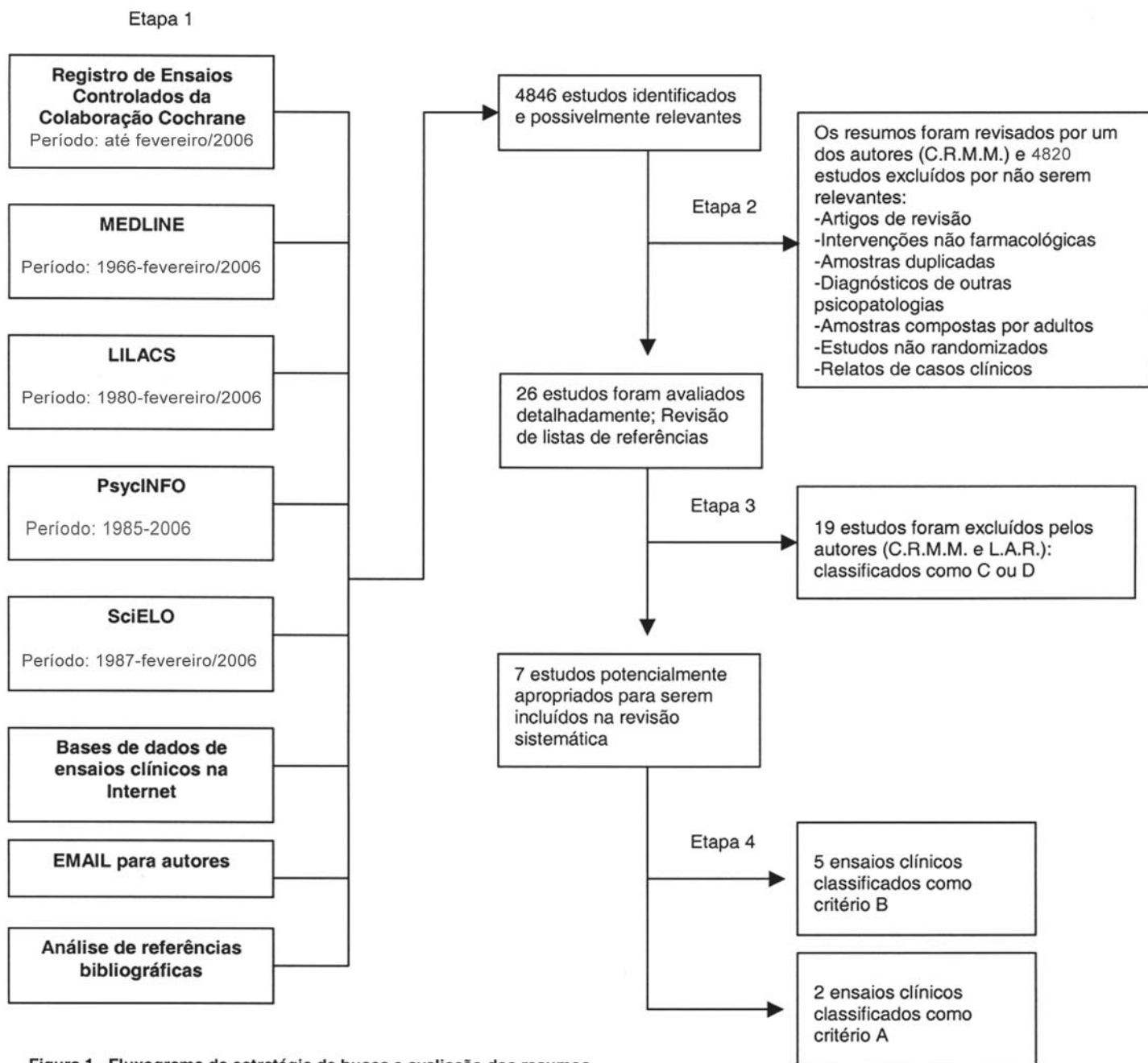


Figura 1 - Fluxograma da estratégia de busca e avaliação dos resumos

As classes de medicamentos utilizados foram os ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina e fluvoxamina), antidepressivo tricíclico (imipramina) e benzodiazepínicos (alprazolam e clonazepam).

Dois estudos utilizaram psicoterapia de apoio durante a fase duplo-cego.<sup>12,14</sup> Os demais ofereceram essa intervenção somente nas semanas prévias à randomização. O tempo de tratamento ativo variou entre quatro e 16 semanas.

Nos estudos selecionados, 609 pacientes foram randomizados para o tratamento ativo ou placebo. Não foi possível determinar a idade média dos participantes, pois não houve uniformidade na apresentação dos resultados. Os diagnósticos mais frequentes foram TAS, FS e TAG. Cinco estudos incluíram pacientes com depressão maior (DM) ou distímia<sup>12,15-18</sup> e em apenas um não havia comorbidades.<sup>19</sup> A

severidade da doença foi informada nos estudos com critério A, sendo que 51,8% dos pacientes do estudo de Wagner et al.<sup>18</sup> e 73% dos do estudo da RUPP apresentaram escores superiores a 5 (acentuadamente doente) no *Clinical Global Impression-Severity* (CGI-S).<sup>12</sup>

Apenas um trabalho não utilizou como medida de resultado primário o *Clinical Global Impression Improvement* (CGI-I).<sup>16</sup> Entre os ensaios clínicos selecionados, o número de instrumentos de avaliação utilizados variou entre quatro e oito, sendo que não houve diferentes avaliadores para aplicar as escalas de eventos adversos e as de eficácia.

Os eventos adversos relatados (Tabela 2) com maior frequência foram associados aos ISRS (sonolência, xerostomia, inquietude, desconforto abdominal e cefaléia). Quanto aos tricíclicos, os eventos adversos mais relatados foram

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados

Estudo	Droga/dose	Número de pacientes		Método	Duração do TTo (semanas)	Escalas de avaliação		Comorbidades (passado ou atual)		Idade (Desvio-padrão)	Participantes	Resultados
		Droga	Placebo			Droga#	Placebo#	Diagnóstico*				
									Classificação A			
Wagner KD, 2004 <sup>18</sup>	Paroxetina 24,8 mg	163	156	Duplo cego; Randomizado; Controle com placebo; Utilizados parilfetos psicoeducacionais; 1 semana de avaliação antes do início do estudo; LOCF e ITT.	16	CGI-I* CGI-S GAF K-GSADS-A LSAS-CA SPAI-C	TAG: (22,7%) FE: (23,9%) TAS: (17,2%) Distímia: (8,0%) DM: (2,5%) TP: (1,2%) Agorafobia: (2,5%) TEPT: (1,2%) TOC: (0,6%)	TAG: (24,4%) FE: (25,6%) TAS: (15,4%) Distímia: (8,3%) DM: (3,2%) TP: (0,6%) Agorafobia: (3,2%) TEPT: (2,6%) TOC: (1,3%)	13,1 (± 2,77)	FS: 319(100%) CGI-S ≥ 5 = 51,8%	Paroxetina: 47,8% CGI-I = 1 <sup>1</sup> (adjusted odds ratio, 5,44; 95% CI, 3,09 to 9,57; P < 0,01) Placebo: 14,9% CGI-I = 1	
RUPP, 2001 <sup>12</sup> Walkup JT, 2003 <sup>13</sup>	Fluoxamina 109,8 (±47,7) mg/dia; 2,9 mg/kg/dia	63	65	Duplo cego; Randomizado; Controle com placebo; Psicoterapia de suporte; 03 semanas de avaliação antes do início do estudo; LOCF e ITT.	8	CGI-I* CGI-S CDRS-P CDRS-Y MASC PARS* SCARED-C SCARED-P	TDAH: (17%) TOD: (6%) TC: Não TOC: (5%) DM: (5%) Enurese: (5%) Encoprese: (5%) Tique: Não TEPT: (2%)	TDAH: (14%) TOD: (5%) TC: (3%) TOC: (5%) DM: (5%) Enurese: (8%) Encoprese: Não Tique: Não TEPT: (3%)	6-12 anos: 95 pacientes (75%); 13-17 anos: 33 pacientes (26%)	TAS: 76(59%); TAG: 73(57%); FS: 84(66%); CGI-S ≥ 5 = 73%	Fluoxamina: 76% CGI-I < 4 <sup>1</sup> Placebo: 29% CGI-I < 4	
Classificação B												
Estudo	Droga/dose	Número de pacientes		Método	Duração do TTo (semanas)	Escalas de avaliação		Comorbidades (passado ou atual)		Idade (Desvio-padrão)	Participantes	Resultados
		Droga	Placebo			Droga	Placebo	Diagnóstico				
Birmaher B, 2003 <sup>17</sup>	Fluoxetina 20 mg	37	37	Duplo cego; Randomizado; Controle com placebo; 01 semana de avaliação antes do início do estudo; ITT.	12	CDI CGAS CGI-I* CGI-S PARS SCARED-C SCARED-P SEFCA	Distímia: (8,1%)# TDAH: (5,4%)# TOD: Não# EC ou EN: (5,4%)#	Distímia: Não# TDAH: (5,4%)# TOD: (8,1%)# EC ou EN: (8,1%)#	11,6 (± 2,9)	TAS: 35(47%); FS: 41(54%); TAG: 47(63%); CGI-S ≥ 4 = 41,8%*	Fluoxetina: 61% CGI-I ≤ 2 <sup>a</sup> Placebo: 35% CGI-I ≤ 2	
Rynn MA, 2001 <sup>19</sup>	Sertralina 25-50 mg	11	11	Duplo cego; Randomizado; Controle com placebo; Foram oferecidos apoio e encorajamento aos pacientes nas consultas; 2 a 3 semanas de avaliação antes do início do estudo; LOCF.	9	ADISC-R CGI-I* CGI-S HAS* HDRS MASC RCMAS	Não#	Não#	11,7 (± 3,9)	TAG: 22 (100%) CGI-S (média) = 4*	Sertralina: 90% CGI-I ≤ 2 <sup>1</sup> Placebo: 10% CGI-I ≤ 2	

(Continua na próxima página)

(Continuação)

Estudo	Droga/dose	Número de pacientes	Método	Duração do TTo (semanas)	Escalas de avaliação	Classificação B			Resultados
						Comorbidades (passado ou atual)		Participantes	
						Druga	Placebo		
Graae F, 1994 <sup>4</sup>	Clonazepam 0,5 - 2,0 mg/dia	8	Duplo cego; Randomizado; Controle com placebo; Cross-over; Psicoterapia de suporte.	4	BPRSC* CGAS CGI-I* CMAS DISC 2.1 PQ SERS TRS	TOD 3## TC 1## TDAH: 3##	9,8 (± 2,1)	TAS: 14; EA: 06; TEv: 02; F Simples: 05; FS: 05††	Clonazepam: CGI = 3,6 (± 0,9)∅ Placebo: CGI = 4,0 (± 1,1)
Klein RG, 1992 <sup>5</sup>	Impramina 1,53 mg/dia, 4,67 mg/kg/dia	11	Duplo cego; Randomizado; Controle com placebo; 04 semanas de psicoterapia comportamental antes do início do estudo.	6	CMAS-C CMAS-P CPQ CTQ GIR†	EA: (29%)## F Simples: (5%)## FS: (10%)## DM: (10%)## TP: (05%)## TOC: (10%)## ME: (05%)##	9,5 (± 0,8)	TAS 21 (100%)‡	Melhora global: Impramina = 45-60%;∅ Placebo = 25-67%
Simeon JG, 1992 <sup>5</sup>	Alprazolam 1,57 mg/dia	17	Duplo cego; Randomizado; Controle com placebo; Cross-over; 1 semana de uso de placebo antes do início do estudo.	4	BPRSC* CGI-I* ARC* SPQ STAIC SRQ	Distímia: 1## TOC: 1##	12,6	EA: 21; TEv: 09††	EA: Alprazolam: CGI = 2,69 Placebo: CGI = 2,85 TEv: Alprazolam: CGI = 2,50 Placebo: CGI = 3,00

**Abreviações:** ADISC-R: Anxiety Disorders Interview Schedule for Children - Revised; ARC: Anxiety Rating for Children; BPRSC: Brief Psychiatric Rating Scale for Children; CDRS: Children's Depression Rating Scale (P) parent rated and (Y) child rated; CDI: Children's Depression Inventory; CGAS: Children's Global Assessment Scale; CGI-I: Clinical Global Impression-Improvement; CGI-S: Clinical Global Impression-Severity; CMAS: Children's Manifest Anxiety Scale; child-rated (C) and parent-rated (P); CPQ: Conner's Parent Questionnaire; CTQ: Conner's Teachers Questionnaire; DISC 2.1: Diagnostic Interview Schedule for Children 2.1; DM: Depressão Maior; EA: Excesso de ansiedade; EC: Encoprese; EN: Enurese; FE: Fobia específica; FS: Fobia social; F Simples: Fobia simples; GAF: Global Assessment of Functioning; GIR: Global Improvement Rating; HAS: Hamilton Anxiety Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; ITT: Intention-to-treat; K-GSADS-A: K-GSADS-A: Kutter Generalized Social Anxiety Disorder Scale for Adolescents; LOCF: Last observation carried forward; LSAS-CA: Liebowitz Social Anxiety Scale for Children and Adolescents; MASC: Multidimensional Anxiety Scale for Children; ME: Mutilismo Eletivo; PARS: Pediatric Anxiety Rating Scale; PQ: Parent Questionnaire; RCMAS: Revised Children's Manifest Anxiety Scale; SCARED: Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders, child-rated (C) and parent-rated (P); SEFCA: The Side Effects Form for Children and Adolescents; SERS: Side Effects Rating Scale; SPAI-C: Social Phobia and Anxiety Inventory for Children; SPQ: Sleep Pattern Questionnaire; SRQ: Self-Report Questionnaire; STAIC: State-Trait Anxiety Inventory for Children; TAS: Ansiedade de separação; TAG: Ansiedade generalizada; TP: Transtorno do pânico; TEPT: Transtorno de estresse pós-traumático; TEv: Transtorno de evitação; TOC: Transtorno de obsessivo-compulsivo; TC: Transtorno de conduta; TDAH: Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade; TRS: Teacher Rating Scale; TTo: Tratamento

\* Escalas de medidas primárias

† α=0,05, p < 0,001

∅ α=0,05; p < 0,03

∅ p não significativo

# p não significativo para diferenças entre grupos.

##Dados informados apenas para o grupo como um todo, entretanto p não foi informado.

† Escala criada pelo autor, não validada

§DSM-IV

††DSM-III-R

‡DSM-III

irritabilidade e ataques de raiva; para os benzodiazepínicos: irritabilidade, comportamento opositor, boca seca e cansaço. As desistências por eventos adversos ocorreram nos estudos da fluvoxamina, fluoxetina e paroxetina (5, 5 e 9 pacientes, respectivamente), sem diferenças significativas com os grupos que receberam placebo. Quanto à gravidade dos eventos, Wagner et al. documentaram quatro casos de ideação suicida e um de auto-agressão com o uso da paroxetina e nenhum caso desses potenciais eventos adversos no grupo do placebo ( $p = 0,06$ ).<sup>18</sup>

Foram encontrados resultados estatisticamente significativos a favor da intervenção nas quatro pesquisas que utilizaram ISRS. Porém, observa-se um alto índice de resposta ao placebo (até 35% CGI-I  $\leq 2$ ).<sup>17</sup> Com relação aos benzodiazepínicos, tanto o alprazolam<sup>15</sup> quanto o clonazepam<sup>14</sup> não foram superiores ao placebo. No estudo de Klein, o placebo determinou melhora global de até 67%, enquanto que a imipramina, 60%.<sup>16</sup> Em resumo, a resposta ao placebo variou entre 10 e 67% nos estudos incluídos.

Apenas RUPP forneceu o número necessário de pacientes que se necessita tratar (NNT), sendo estimado em 1,8 para casos severos e 3,6 para menos severos.<sup>12</sup> Por outro lado, Wagner et al. foram os únicos que informaram o intervalo de confiança para remissão de sintomas de acordo com escores na CGI-I.<sup>18</sup>

Três pesquisas não foram incluídas na revisão por indisponibilidade dos textos. Duas utilizaram venlafaxina com crianças e adolescentes<sup>20-21</sup> para o tratamento de TAG e FS, respectivamente; outra avaliou a bupiriona<sup>22</sup> no TAG.

## Discussão

No conhecimento dos autores, esta é a primeira revisão sistemática que busca avaliar ensaios clínicos para o tratamento farmacológico dos TA em crianças e adolescentes. Recentemente, Mancini et al. publicaram revisão sistemática focada apenas no tratamento farmacológico de fobia social.<sup>23</sup> Os nossos achados demonstram poucas informações sobre intervenções medicamentosas para as psicopatologias em questão.

Os resultados são favoráveis aos estudos que utilizaram os ISRS. Os benzodiazepínicos mostraram benefícios pouco ex-

pressivos, embora os dois trabalhos tenham amostra e período de tratamento reduzido.<sup>14-15</sup> No ensaio clínico com imipramina, além do número expressivo de comorbidades, houve pouca melhora no grupo tratado.<sup>16</sup>

Na maioria dos estudos, as informações a respeito da metodologia foram insuficientes. Grande parte dos ensaios clínicos eliminados não detalhou cegamento, randomização e distribuição de placebos. Além disso, apesar de alguns resultados serem estatisticamente significativos nos estudos incluídos, verificou-se problemas metodológicos relevantes nos mesmos. A alta resposta ao placebo, embora com ampla variabilidade (10-67%), sugere haver vieses de seleção dos pacientes. Uma provável explicação seria que alguns ensaios clínicos não excluíram pacientes que apresentavam transtornos depressivos. Sabe-se que existem altas taxas de resposta a placebo em depressão na infância e adolescência. Além disso, os diferentes desenhos metodológicos podem gerar taxas de resposta desiguais.

A utilização dos mesmos aplicadores para as escalas de desfecho primário e para as escalas de eventos adversos merece atenção. Isso coloca em risco o cegamento, pois tanto os avaliadores como os pacientes têm maior chance de prever qual intervenção estavam recebendo. Nenhum trabalho forneceu valores do risco relativo ou redução absoluta de risco, o que dificulta a avaliação dos resultados.<sup>24</sup>

A escolha do CGI-I (medida inespecífica de eficácia) como medida primária de avaliação deve ser motivo de futuras discussões. Além disso, o uso de uma única fonte de informação (avaliações dos pesquisadores) pode suscitar dúvidas. No estudo de RUPP, a melhora foi significativa apenas na opinião do avaliador clínico, o mesmo não ocorrendo para os pais e as crianças.<sup>13</sup>

As pesquisas com ISRS revelaram maior quantidade de eventos adversos. Isso é importante para que o clínico fique atento aos sintomas de toxicidade quando receitar algum desses psicofármacos. Por exemplo, 88,3% dos pacientes relataram ao menos um evento adverso com o uso de paroxetina no estudo de Wagner et al.<sup>18</sup>

Essa informação corrobora a recente preocupação quanto à segurança para uso de antidepressivos em jovens. Entre 1998 e 2002, segundo o *Food and Drug Administration* (FDA), 31% das prescrições de antidepressivos para crianças foram para o

**Tabela 2 - Eventos adversos associados aos psicofármacos e exclusões de pacientes**

Classificação A						
Estudo	Droga	Desistências no grupo tratado	Desistências no grupo controle	Desistências por eventos adversos associados ao psicofármaco	Desistências por falta de resposta ao psicofármaco	Eventos relacionados (percentual)
Wagner KD, 2004 <sup>16</sup>	Paroxetina	39	52	9	6	Problemas respiratórios (15,3%); Astenia (14,7%); Insônia (14,1%); Sonolência (12,9%)
RUPP, 2001 <sup>12</sup> Walkup JT, 2003 <sup>13</sup>	Fluvoxamina	10	14	5	0	Desconforto abdominal (49%); Cefaléia (43%); Aumento da atividade motora (27%); Sonolência/sedação (21%)
Classificação B						
Birmaher B, 2003 <sup>17</sup>	Fluoxetina	9	6	5	2	Dor abdominal/ náuseas (46%); Sonolência/ cefaléia (44%) Sonolência (73%); Xerostomia (55%); Inquietude (55%)
Rynn MA, 2001 <sup>19</sup>	Sertralina	1	2	0	3	Sonolência, irritabilidade e comportamento opositor
Graae F, 1994 <sup>14</sup>	Clonazepam	3	0	3	0	Irritabilidade e ataques de raiva: 5 (45%)
Klein RG, 1992 <sup>16</sup>	Imipramina	0	0	0	0	Boca seca e cansaço.
Simeon JG, 1992 <sup>15</sup>	Alprazolam	0	1	0	0	

tratamento de TA.<sup>25</sup> Em resposta a relatos de que os ISRS estariam associados a um aumento de sintomas suicidas, o FDA analisou uma investigação realizada pela Columbia University incluindo 24 ensaios clínicos com antidepressivos. Destes, dois abordaram o tratamento do TAG e um o de FS. Alguns dos ensaios revisados mostraram aumento dos sintomas suicidas em pacientes que usaram ISRS e Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina. A decisão do FDA foi exigir que a indústria farmacêutica colocasse avisos informando, entre outras coisas, que os antidepressivos aumentariam comportamento e ideação suicida em crianças e adolescentes, e que houvesse um acompanhamento "face-a-face" nas primeiras quatro semanas de tratamento.<sup>26</sup> Para aprofundar essa discussão, ver Birmaher.<sup>27</sup>

Em resumo, os ISRS são, até o momento, a classe de psicofármacos com maior número de ensaios clínicos controlados para TA em crianças e adolescentes. Apresentam resultados modestos quando comparados ao placebo e são liberados pelo FDA apenas para o uso em casos de TOC. A presença de eventos adversos de leves a moderados deve manter o clínico atento durante o período de seguimento.

Em termos de implicações clínicas, a presente revisão sugere que exista espaço para o tratamento farmacológico com os ISRS nos TA em crianças e adolescentes, mas que seu uso deve ser monitorizado com cautela nessa faixa etária.

Sugere-se a realização de estudos futuros bem planejados, nos moldes do *Consolidate Standards for Reporting Trials* (CONSORT)<sup>28</sup> e registrados em um banco de registro de ensaios clínicos.<sup>29</sup> Além disso, os eventos adversos devem ser abordados de forma sistemática,<sup>30</sup> proporcionando maior segurança ao administrar medicamentos. Finalmente, deve-se ficar atento à falta de resposta ao tratamento e a que TA na infância podem cronificar ou evoluir para outras psicopatologias.

## Referências

- Bernstein GA, Shaw K. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(10 Suppl):69S-84S.
- American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-IV). Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1995.
- Last CG, Strauss CC. School refusal in anxiety-disordered children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1990;29(1):31-5.
- Harpold TL, Wozniak J, Kwon A, Gilbert J, Wood J, Smith L, Biederman J. Examining the association between pediatric bipolar disorder and anxiety disorders in psychiatrically referred children and adolescents. *J Affect Disord.* 2005;88(1):19-26.
- Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(4):545-53.
- Shaffer D, Fisher P, Dulcan MK, Davies M, Piacentini J, Schwab-Stone ME, Lahey BB, Bourdon K, Jensen PS, Bird HR, Canino G, Regier DA. The NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children Version 2.3 (DISC-2.3): description, acceptability, prevalence rates, and performance in the MECA Study. Methods for the Epidemiology of Child and Adolescent Mental Disorders Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(7):865-77.
- Fleittlich-Bilyk B, Goodman R. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders in southeast Brazil. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(6):727-34.
- Geller DA, Biederman J, Stewart SE, Mullin B, Martin A, Spencer T, Faraone SV. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160(11):1919-28.
- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.4 [updated March 2005]. In: Higgins JPT, Green S, eds. *The Cochrane Library*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005.
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, Ivey J, Rose M, Banerjee SP, Bhandari R, Moore GJ, Rosenberg DR. Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naive pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161(6):1049-56.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Southwick SM, McGlashan T, Nazeer A, Khan S, Vaccarino LV, Soufer R, Garg PK, Ng CK, Staib LH, Duncan JS, Charney DS. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 2003;160(5):924-32.
- The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. Fluvoxamine for the treatment of anxiety disorders in children and adolescents. The Research Unit on Pediatric Psychopharmacology Anxiety Study Group. *N Engl J Med.* 2001;344(17):1279-85.
- Walkup JT, Labellarte MJ, Riddle MA, Pine D, Greenhill L, Klein R, Davies M, Sweeney M, Fu C, Abikoff H, Hack S, Klee B, McCracken J, Bergman L, Piacentini J, March J, Compton S, Robinson J, O'Hara T, Baker S, Vitiello B, Ritz L, Roper M. Searching for moderators and mediators of pharmacological treatment effects in children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(1):13-21.
- Graae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994;33(3):372-6.
- Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, Roberts N, Gauthier B, Dubois C, Wiggins D. Clinical, cognitive, and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(1):29-33.
- Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(1):21-8.
- Birmaher B, Axelson DA, Monk K, Kalas C, Clark DB, Ehmann M, Bridge J, Heo J, Brent DA. Fluoxetine for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2003;42(4):415-23.
- Wagner KD, Berard R, Stein MB, Wetherhold E, Carpenter DJ, Perera P, Gee M, Davy K, Machin A. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine in children and adolescents with social anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(11):1153-62.
- Rynn MA, Siqueland L, Rickels K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158(12):2008-14.
- Khan A, Kunz N, Nicolacopoulos E, Jenkins L, Yeung PP. Venlafaxine extended release for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. American Psychiatric Association 155th Annual Meeting. 18-23 May 2002; Philadelphia, PA, USA.
- Tourian KA, March JS, Mangano R. Venlafaxine extended release in children and adolescents with social anxiety disorder. American Psychiatric Association (APA) Annual Meeting 2004, (May 1-6). New York, NY; 2004.
- Bouvard MP, Braconnier A-J, Dissoubray C. Buspirone in adolescents with Anxiety Disorders. 49th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New York, NY; 1996.
- Mancini C, Van Ameringen M, Bennett M, Patterson B, Watson C. Emerging treatments for child and adolescent social phobia: a review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2005;15(4):589-607.
- Coutinho ES, Cunha GM. Basic concepts in epidemiology and statistics for reading controlled clinical trials. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):146-51.
- Rigoni GC. Drug Utilization for Selected Antidepressants Among Children & Adolescents in the U.S. US Food and Drug Administration, Division of Surveillance, Research and Communication Support. 2004. [citado 2006 Março 17]. Dis-

- ponível em: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4006S1\\_04\\_Rigoni\\_files/frame.htm](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/slides/4006S1_04_Rigoni_files/frame.htm).
26. Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults: Labeling Template. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 2005. [citado 2006 Março 17]. Disponível em: [http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/PI\\_template.pdf](http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/PI_template.pdf).
  27. Birmaher B, Brent D. Should we use antidepressants for the treatment of major depressive disorder in children and adolescents? *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):89-90.
  28. Mills E, Loke YK, Wu P, Montori VM, Perri D, Moher D, Guyatt G. Determining the reporting quality of RCTs in clinical pharmacology. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):61-5. Erratum in: *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):102.
  29. Drazen JM, Wood AJ. Trial registration report card. *N Engl J Med.* 2005;353(26):2809-11.
  30. Greenhill LL, Vitiello B, Fisher P, Levine J, Davies M, Abikoff H, Chrisman AK, Chuang S, Findling RL, March J, Scahill L, Walkup J, Riddle MA. Comparison of increasingly detailed elicitation methods for the assessment of adverse events in pediatric psychopharmacology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43(12):1488-96.