

CENTRO UNIVERSITÁRIO ATENAS

PEDRO HENRIQUE GOMES GAMA

**TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES: revisão do tratamento farmacológico**

Paracatu

2022

PEDRO HENRIQUE GOMES GAMA

TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: revisão do
tratamento farmacológico

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Psicofarmacologia

Orientador: Prof. Dr. Márcen Estevão Mattos Júnior

Paracatu

2022

G184t Gama, Pedro Henrique Gomes.

**Transtornos depressivos em crianças e adolescentes:
revisão do tratamento farmacológicos.** / Pedro Henrique
Gomes Gama. – Paracatu: [s.n.], 2022.

34 f.: il.

Orientador: Prof. Msc. Marden Estevão Matos Júnior.
Trabalho de conclusão de curso (graduação) UniAtenas.

1. Depressão infantil. 2. Transtorno depressivos na
adolescência. 3. Psicofármacos. 4. Atenção
farmacêutica. I. Gama, Pedro Henrique Gomes. II.
UniAtenas. III. Título.

CDU: 615.1

PEDRO HENRIQUE GOMES GAMA

TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: revisão do
tratamento farmacológico

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia do Centro Universitário Atenas, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Psicofarmacologia

Orientador: Prof. Dr. Márden Estevão Mattos Júnior

Banca Examinadora:

Paracatu – MG, 30 de junho de 2022.

Prof. Dr. Márden Estevão Mattos Júnior
Centro Universitário Atenas

Prof^a. Dr. Cristhyano Pimenta Marques
Centro Universitário Atenas

Prof^a. Msc. Renato Philipe de Sousa
Centro Universitário Atenas

Dedico à minha família pelo estímulo, carinho e compreensão, especialmente à minha esposa por me apoiar em todos os momentos da minha vida, principalmente na jornada da faculdade, me incentivando a não desistir dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pelo cuidado para comigo desde o início da formação acadêmica, e pela oportunidade de realizar uma graduação.

Agradeço aos meus pais Rubens e Edna, e a meus irmãos, a minha esposa Carolina pelo apoio e incentivo de sempre, que fizeram com que eu permanecesse até aqui, pelas palavras, carinho e amor, que me deram gás para enfrentar as dificuldades.

A toda minha família, que sempre esteve comigo, me enchendo de coragem.

Agradeço, aos meus amigos e professores que me apoiaram nesse percurso, acreditaram em mim e deram suporte para continuar. Em especial aos meus amigos e colegas de sala e trabalho pessoas pelo qual tive a oportunidade de conviver e aprender.

RESUMO

Os transtornos depressivos estão entre as doenças mentais mais comuns em todo o mundo. Ainda assim, não há consenso sobre a estratégia farmacológica e muitos médicos não têm certeza sobre quais abordagens de tratamento são eficazes e como deve ser planejado. Diante disso, considera-se bastante relevante discutir as alternativas medicamentosas atuais na luz do conhecimento teórico-prático do profissional farmacêutico. Os resultados apresentados na literatura científica permitem inferir que diante dos efeitos adversos de alguns antidepressivos (cefaleia, vômitos, distúrbios do sono, fadiga e perda de apetite no início do tratamento), torna-se fundamental a orientação e o acompanhamento dos pacientes por protocolos de atenção farmacêutica, visando a adesão ao tratamento. Ainda que a fluoxetina seja recomendada como primeira escolha farmacológica, muitas questões nesta área não podem ser respondidas devido à falta de estudos comparativos suficientemente informativos de diferentes tratamentos para transtornos depressivos na infância e adolescência, especialmente na infância. Ainda assim, o presente trabalho evidencia o importante papel do farmacêutico junto a equipe clínica na definição da melhor estratégia farmacoterapêutica, na prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados aos medicamentos e sucesso do tratamento dos transtornos depressivos em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: Depressão infantil. Transtornos depressivos na adolescência. Psicofármacos. Atenção farmacêutica.

ABSTRACT

Depressive disorders are among the most common mental illnesses worldwide. Still, there is no consensus on the pharmacological strategy and many clinicians are not sure which treatment approaches are effective and how it should be planned. Therefore, it is considered very relevant to discuss current drug alternatives in the light of the theoretical-practical knowledge of the pharmaceutical professional. The results presented in the scientific literature allow us to infer that, given the adverse effects of some antidepressants (headache, vomiting, sleep disorders, fatigue and loss of appetite at the beginning of treatment), it is essential to guide and monitor patients through protocols of pharmaceutical care, aiming at treatment adherence. Although fluoxetine is recommended as the first pharmacological choice, many questions in this area cannot be answered due to the lack of sufficiently informative comparative studies of different treatments for depressive disorders in childhood and adolescence, especially in childhood. Even so, the present work highlights the important role of the pharmacist with the clinical team in defining the best pharmacotherapeutic strategy, in the prevention, identification and resolution of problems related to medications and in the successful treatment of depressive disorders in children and adolescents.

Keywords: *Childhood depression. Depressive disorders in adolescence. Psychotropic drugs. Pharmaceutical care.*

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT	Antidepressivo tricíclicos
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CRH	Hormônio liberador de corticotropina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HPA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina
IRSN	Inibidore da recaptção de serotonina e norepinefrina
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
NK	<i>Natural Killer</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
SNC	Sistema Nervoso Central
TAG	Transtorno de ansiedade generalizada
TEPT	Transtorno de estresse pós-traumático
TOC	Transtorno obsessivo-compulsivo em adultos
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireoide

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos antidepressivos comumente prescritos

22

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
1.1	PROBLEMA	11
1.2	HIPÓTESE DE ESTUDO	12
1.3	OBJETIVOS	12
1.3.1	OBJETIVOS GERAIS	12
1.3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
1.4	JUSTIFICATIVA DO ESTUDO	12
1.5	METODOLOGIA DO ESTUDO	13
1.6	ESTRUTURA DO TRABALHO	14
2	TEORIAS FISIOPATOLÓGICAS DA DEPRESSÃO	15
3	PSICOFÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS	18
4	ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS COM TRANSTORNOS DEPRESSIVOS	21
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
	REFERÊNCIAS	24

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos são condições responsáveis por uma grande carga de doenças em todo o mundo, principalmente em países desenvolvidos. Considerada uma psicopatologia específica da fase adulta, somente a partir da década de 1960 os transtornos depressivos começaram a ser investigados em adolescentes e posteriormente na infância, ainda que o número de casos de depressão nessas faixas etárias seja historicamente relevante (GUSMÃO et al., 2020).

A prevalência anual do transtorno depressivo é de cerca de 1,6% na idade de 8 a 11 anos, e aumenta consideravelmente com a puberdade, sendo 4,5% aos 13 anos, 8,6% aos 15 anos e 10% aos 17 anos. Estima-se que aos 18 anos cerca de 16% das meninas e 8% dos meninos terão experimentado pelo menos um episódio de depressão maior. Por apresentar alta morbidade, os transtornos depressivos impactam negativamente o desempenho social e acadêmico de crianças e adolescentes, aumentando o risco de comportamentos suicidas. Desse modo, o reconhecimento precoce dos sintomas, o diagnóstico e tratamento precoce devem ser recomendados a fim de minimizar o quadro e melhorar o prognóstico, objetivos comumente alcançados com por meio de abordagens farmacológicas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O uso de antidepressivos na juventude aumentou substancialmente de 1,5% em 1996-1998 para 2,5% em 2003-2005, com cerca de 3,6% em 2010-2012 de 6 a 17 anos de idade recebendo um medicamento antidepressivo anualmente para diferentes indicações, não apenas para depressão (VITIELLO; ORDÓÑEZ, 2016). Por um longo período, os antidepressivos tricíclicos, foram os psicofármacos mais utilizados no manejo da depressão na infância e adolescência, sendo a imipramina o seu representante mais conhecido. Adicionalmente, Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina e Citalopram, são também frequentemente prescritos (ROSENDO; ANDRADE, 2021).

Diante disso, o presente estudo destina-se a investigação dos benefícios clínicos e a segurança dos psicofármacos empregados no manejo dos transtornos depressivos em crianças e adolescentes, bem como, pretende apresentar recentes avanços na terapia farmacológica desses transtornos, destacando o importante papel do profissional farmacêutico na equipe multiprofissional que reúne esforços para promover o tratamento adequado e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

1.1 PROBLEMA

Quais são as bases farmacológicas do tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes?

1.2 HIPÓTESES DE ESTUDO

- a) Estima-se que a depressão na infância e adolescência seja prevalente e incapacitante, relacionando-se ao prognóstico de um curso crônico e recorrente de transtornos depressivos na idade adulta. Dado que as manifestações iniciais da depressão podem ocorrer desde muito cedo, pesquisas adicionais e mais aprofundadas são necessárias sobre os fatores biológicos, psicológicos e sociais que, de forma inter-relacionada, podem explicar o surgimento e o desenvolvimento do transtorno depressivo, propiciando decisões assertivas acerca da melhor abordagem terapêutica para o tratamento da depressão.
- b) Supõe-se que seja fundamental conhecer os mecanismos farmacológicos da ação de psicofármacos atualmente empregados no manejo farmacológico da depressão na infância e adolescência, bem como, investigar a eficácia e a tolerabilidade dos medicamentos prescritos para tais transtornos. Ainda assim, o tratamento farmacológico necessita ser aprimorado e seus resultados difundidos no meio científico, uma vez que carece de consenso sobre a indicação de inibidores da recaptação da serotonina, benzodiazepínicos, imipramina e outros.
- c) Considera-se que a dispensação de psicofármacos seja efetivada mediante prescrição médica e orientação do farmacêutico, profissional devidamente capacitado para estabelecer medidas que garantam a adesão terapêutica, promovam o uso racional de medicamentos e o desenvolvimento pleno da assistência farmacêutica a crianças e adolescente diagnosticados com transtornos depressivos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos farmacológicos do tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes.

1.3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) explanar teorias fisiopatológicas da depressão na infância e adolescência;
- b) abordar as principais classes de psicofármacos empregados no tratamento dos transtornos depressivos em crianças e adolescentes;
- c) destacar o papel da atenção farmacêutica no tratamento de crianças e adolescentes diagnosticados com transtornos depressivos.

1.4 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A depressão configura uma das principais causas de doenças e deficiências no mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) vem alertando sobre essa patologia há anos, visto que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e é caracterizada por um alto risco de suicídio, sendo a segunda causa de morte mais comum em pessoas com idade entre 15 e 29 anos (OMS, 2020).

Apesar da prevalência significativa de transtornos depressivos na população pediátrica, a fisiopatologia dessa condição permanece obscura e falta consenso no manejo farmacológico, comprometendo os resultados da abordagem terapêutica, com até 60% dos pacientes experimentando resistência ao tratamento. Ademais, a investigação de ferramentas capazes de auxiliar no diagnóstico e tratamento da depressão de início precoce torna-se essencial para melhorar o prognóstico do curso futuro da doença (ZWOLIŃSKA et al., 2021).

Estudos que se destinam a investigação do tratamento farmacológico da depressão em crianças e adolescente ainda são considerados escassos ou inconclusivos, e, portanto, a eficácia do tratamento com antidepressivos é questionada há alguns anos. Bernaras e colaboradores (2019) afirmam que os antidepressivos tricíclicos (imipramina, clomipramina, amitriptilina) são pouco recomendados na infância e adolescência, uma vez que nenhum benefício além do efeito placebo foi comprovado e, além disso, podem gerar efeitos colaterais importantes devido à sua cardiotoxicidade. Por outro lado, Wagner e Ambrosini (2011) analisaram a eficácia do

tratamento farmacológico em crianças e adolescentes e afirmaram que a terapia antidepressiva para jovens era moderadamente eficaz.

Diante do exposto, salienta-se a necessidade de aprofundar a investigação das bases farmacológicas da depressão, com o objetivo de aprimorar as alternativas de tratamento. Além disso, a falta de informação acerca da medicação prescrita e dos efeitos colaterais, reduz a confiança da família no tratamento proposto, dificultando a adesão (MIRANDA et al., 2013). Nesse cenário, o farmacêutico destaca-se como o profissional detentor do conhecimento necessário para orientar a família do paciente, organizando a rotina farmacoterapêutica, reduzindo o sofrimento da criança e do adolescente, para que possa retomar, o mais adequadamente possível, o seu desenvolvimento.

1.5 METODOLOGIA DO ESTUDO

A pesquisa desenvolvida no presente trabalho fundamenta-se em revisão bibliográfica do tipo descritiva e explicativa, visto que assume como propósito identificar fatores que determinam ou contribuem para ocorrência de fenômenos específicos. Embasando-se em livros e artigos, visa proporcionar maior compreensão sobre o tema abordado com o intuito de torná-lo mais explícito.

O referencial teórico foi retirado de artigos científicos depositados na base de dados Google Acadêmico, *Pub Med*, *Scielo* e em livros relacionados ao tema, pertencentes ao acervo do Centro Universitário Atenas – Paracatu, Minas Gerais. As palavras-chave utilizadas para a finalidade da busca são: depressão infantil, transtornos depressivos na adolescência, psicofármacos, psicotrópicos, atenção farmacêutica.

1.6 ESTRUTURA DO TRABALHO

No primeiro capítulo foi apresentada a introdução com a contextualização do estudo, formulação do problema de pesquisa, as hipóteses do estudo, os objetivos gerais e específicos, as justificativas, a metodologia do estudo e a definição estrutural da monografia.

No segundo capítulo apresentou-se fundamentos teóricos sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese dos transtornos depressivos na infância e adolescência.

No terceiro capítulo foram abordadas as principais classes de psicofármacos empregados no tratamento dos transtornos depressivos em crianças e adolescentes, enfatizando aspectos farmacodinâmicos e toxicológicos.

No quarto capítulo foi destacado a importância da atenção farmacêutica no tratamento de crianças e adolescentes diagnosticados com transtornos depressivos.

O quinto e último capítulo destina-se as considerações finais.

2 TEORIAS FISIOPATOLÓGICAS DA DEPRESSÃO NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

A depressão é uma doença comum que limita gravemente o funcionamento psicossocial e diminui a qualidade de vida. Para a Associação Brasileira de Psiquiatria,

trata-se de uma doença da mente e do corpo, que se caracteriza por afetar o estado de humor, ocasionando um predomínio anormal de tristeza e diminuição de energia. Na prática, sua detecção, diagnóstico e manejo costumam representar desafios para os médicos, uma vez que possui várias apresentações, curso e prognóstico imprevisíveis e resposta variável ao tratamento. A compreensão da fisiopatologia dos principais transtornos depressivos progrediu consideravelmente, mas nenhum modelo ou mecanismo pode satisfatoriamente explicar todos os aspectos da doença (FLECK et al., 2009).

Depressão e ansiedade generalizada são duas das preocupações de saúde mental mais comuns na juventude. Os sintomas depressivos, que incluem sentimento de tristeza, perda de interesse e prazer nas atividades, bem como perturbação das funções regulatórias, como aprendizagem, sono e apetite, podem se manifestar nos primeiros anos da infância, sendo responsáveis por disfunções nos âmbitos social, familiar e no rendimento escolar. Na adolescência, os sintomas dos transtornos depressivos podem ser evidenciados como preocupação, dificuldades de concentração, memória e raciocínio, medo e introspecção. A classificação dos transtornos depressivos pode divergir entre diferentes autores, sendo que para algumas linhas, o termo depressão, em seu aspecto clínico, não se refere a uma patologia definitivamente caracterizada por humor deprimido, mas sim a um complexo sindrômico constituído por psicomotricidade, alterações de humor e por diversos distúrbios somáticos e neurovegetativos. Nesse sentido, compreender os aspectos fisiopatológicos, ainda que não estejam totalmente determinados, é lançar luz sobre uma área complexa do conhecimento, que a medida em que se aprofunda, sugere novos caminhos e alternativas terapêuticas (HULVERSHORN, 2021).

Sabendo-se que a depressão é um transtorno heterogêneo com um fenômeno complexo e múltiplas potenciais etiologias, uma série de fatores tais como deficiência de aminas biogênicas, predisposições genéticas, influência ambiental, determinantes imunológicos e endócrinos, têm sido propostos como mecanismos que fornecem explicações para a fisiopatologia da depressão. A combinação desses fatores tem sido implicada na patogênese da depressão, de modo que, estressores ambientais e fatores genéticos hereditários agindo por meio de respostas imunológicas e endócrinas podem desencadear mudanças estruturais e funcionais em muitas regiões do cérebro, resultando em neurogênese disfuncional, bem como alterar a produção

de neurotransmissores, que então manifestam-se como sintomas característicos da depressão (COSCI; GUY CHOUNARD, 2019).

2.1 Hipótese monoaminérgica da depressão

Na década de 1950, a hipótese monoaminérgica da depressão foi formulada, sugerindo que a depressão estivesse associada à menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, particularmente nos mecanismos noradrenérgicos e serotoninérgicos. Inicialmente, a droga anti-hipertensiva reserpina foi considerada um modelo para a hipótese de depleção de monoaminas. Depois que vários usuários de reserpina começaram a apresentar sintomas depressivos, os cientistas descobriram que a molécula causava uma diminuição significativa na quantidade de neurotransmissores monoaminérgicos produzidos (GOVINDARAJULU et al., 2021).

Com o avanço das pesquisas científicas, essa hipótese se consolidou com conhecimento do mecanismo de ação dos antidepressivos, os quais propiciam aumento da disponibilidade de neurotransmissores na fenda sináptica, através da inibição do complexo enzimático da monoamino oxidase (MAO), ou por meio da inibição do processo de receptação de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina. É evidente que os sistemas monoaminérgicos são fundamentais para muitos sintomas comportamentais da depressão, como mau humor, viglância, motivação reduzida, fadiga e distúrbios psicomotores, agitação e retardo, ainda assim, os antidepressivos não são eficazes para todos os indivíduos que possuem depressão, bem como, não são eficazes agudamente, sugerindo que a deficiência na sinalização de monoaminas não seja suficiente para fundamentar as causas da depressão (COSCI; GUY CHOUNARD, 2019).

Diante do exposto, teorias adicionais têm sido formuladas visando compreender e explicar a gênese da depressão, dentre as quais, destaca-se a participação dos sistemas imune e endócrino, expressão dos genes específicos e epigenética, participação de fatores neurotróficos, dentre outros.

2.2 Hipótese imunológica da depressão

O estudo das relações entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC) se justifica em observações clínicas que revelam que estados físicos e

psicológicos, tais como estresse pós-traumático, decepções, problemas em família, desemprego e luto, podem modular a atividade de macrófagos e neutrófilos e, entre outros efeitos, promover a redução na atividade de células *natural killer* (NK) e a resposta de linfócitos a mitógenos. A hipótese imunológica se fundamenta em observações de que a elevação na produção de citocinas pró-inflamatórias, particularmente IL-1 β , TNF- α e IL-6, resultaria nos sintomas relacionados a depressão. Acredita-se que tais citocinas apresentam funções neuromoduladoras, capazes de atuar em mecanismos neuroquímicos, neuroendócrinos e comportamentais dos transtornos depressivos (DEBNATH et al., 2021).

Verificou-se que pacientes com depressão frequentemente apresentam diminuição da razão CD₄⁺/CD₈⁺, elevação na concentração plasmática de proteínas de fase aguda aumento no número de leucócitos sanguíneos periféricos, como proteína C reativa, α 1-antitripsina, ceruloplasmina e haptoglobina, diminuição na resposta celular a mitógenos, redução do número de linfócitos e da atividade de células NK, alteração na expressão de antígenos, além de um aumento nos níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores, tais como IL-6 e IL-2. Dessa maneira, acredita-se que um desbalanço na resposta Th₁/Th₂ seja relevante na fisiopatologia da depressão (VISMARI et al., 2008).

Hayley e colaboradores (2021) propõem que o estresse crônico e a inflamação se combinam para comprometer a função vascular e cerebral, conduzindo à ativação microglial, danos à substância branca, perda de células neuronais e gliais, resultando em intensa produção de citocinas pró-inflamatórias. O estado inflamatório somado a ativação microglial, podem desencadear sintomas depressivos, ocasionando comprometimento cognitivo leve, que pode progredir para demência. Os resultados sugerem que ao tratar as alterações inflamatórias, a depressão pode ser revertida em muitos casos.

2.3 Teoria neuroendócrina e depressão na infância e adolescência

Nas últimas décadas, os avanços na psiquiatria molecular têm reformulado a desregulação neuronal das monoaminas como o estado final de uma interação complexa entre as vias fisiopatológicas envolvendo vários neurotransmissores não monoamínicos, bem como, vários componentes endócrino-metabólicos. A alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) em resposta ao estresse é um dos

principais fatores de risco para a suscetibilidade à depressão relacionada ao estresse no início da vida. Estudos em animais de laboratório demonstraram que a separação materna por longos períodos provoca alterações no eixo HPA. Essas alterações persistem na idade adulta e se assemelham as alterações presentes em indivíduos adultos deprimidos, incluindo hiperatividade do eixo HPA (CHÁVEZ-CASTILLO et al., 2019).

Os corticosteróides também foram amplamente reconhecidos por desempenharem um papel nos distúrbios neuroendócrinos encontrados na depressão. O cortisol, o produto final do eixo HPA, é amplamente considerado como o “hormônio do estresse”, mediando uma infinidade de funções essenciais em todos os sistemas orgânicos sob condições de estresse agudo e crônico. No entanto, o cortisol também é um participante notório na fisiopatologia de doenças crônicas relacionadas ao estresse, como visto na depressão. A hiperestimulação central do hormônio liberador de corticotropina (CRH) parece ser um fator chave de perpetuação do estresse crônico e da depressão, e tem sido sugerido que a supressão da atividade do CRH pode ser o passo final e comum da ação antidepressiva necessária para a remissão estável da doença (HOLSBOER, 2001).

Pacientes com depressão apresentam respostas anormais ao hormônio estimulante da tireoide (TSH) e ao hormônio liberador de tireotrofina (TRH), bem como níveis elevados. Concentrações de TRH no líquido cefalorraquidiano e aumento da prevalência de anticorpos antitireoidianos. Essa perspectiva delinea a complexidade do envolvimento dos hormônios tireoidianos na fisiopatologia da depressão, associada a onipresença dos receptores dos hormônios tireoidianos em todos os tecidos e pela suscetibilidade desse sistema ao estresse. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que o T3 estimula a migração e ativação microglial, um fenômeno proeminente visto na depressão, esquizofrenia e distúrbios do espectro do autismo. Neste contexto, a sinalização de T3 parece resultar em interrupções nas cascatas PI3K e MAPK/ERK, bem como na migração e ativação microglial mediada por óxido nítrico. Esses eventos podem contribuir para as disfunções no neurotrofismo, neuroplasticidade e neurotransmissão observadas na depressão (MORI et al., 2015).

2.4 Estresse crônico e depressão na infância e adolescência

O estresse crônico ou severo é conhecido como um fator relevante no desenvolvimento de transtornos depressivos. Particularmente, o estresse nos primeiros anos de vida, provocados por negligência na infância; privação parental; falta de atenção básica; violência física, sexual e psicológica, têm se mostrado um importante fator de risco para a depressão na adolescência e na idade adulta. O estresse infantil pode afetar o curso clínico e piorar o resultado do tratamento e pode estar relacionado ao comprometimento de estruturas cerebrais durante esta janela de neurodesenvolvimento (BARROCA et al., 2021).

O estudo realizado por Hazel e colaboradores (2008) ressalta que o estresse crônico na primeira infância tem implicações no desenvolvimento de depressão durante a adolescência e vida adulta. Não obstante, compreender esse fenômeno torna-se fundamental para a propostas de intervenção e tratamento. Muitas crianças nascem em famílias com altos níveis de estresse e adversidades, e essa exposição pode limitar a capacidade de lidar efetivamente com as adversidades à medida que envelhecem. Esforços para reduzir quantidade de estresse que os jovens estão expostos podem mitigar o risco de continuidade do estresse e suas consequências, reduzindo a probabilidade de que condições atualmente adversas sejam transmitidas para o futuro.

2.5 Papel da microbiota intestinal na depressão induzida pelo estresse no início da vida

Além do eixo HPA e do sistema imunológico, a microbiota intestinal modulada pelo estresse no início da vida aumentou a suscetibilidade à depressão na adolescência e na idade adulta. O eixo microbiota-intestino-cérebro refere-se à comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o SNC e, embora não totalmente compreendida, essa interação complexa envolve vários sistemas fisiológicos, como o sistema gastrointestinal e sua microbiota intestinal, sistema nervoso, imunológico e neuroendócrino. Estudos clínicos relataram uma redução significativa na diversidade e abundância da microbiota intestinal em pacientes com depressão e que está correlacionada com a gravidade dos sintomas. Adicionalmente, o estudo da relação microbiota/depressão tem desvendado importantes características, como aumento da permeabilidade intestinal e ativação imune progressiva, reduzida absorção de nutrientes, síndrome do intestino irritável,

interferência na maturação da micróglia e secreção desregulada de metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta (TAN et al., 2021).

Nos estudos realizados por Liu e colaboradores (2020) verificou-se por meio da avaliação de indicadores neuroendócrinos, que a microbiota de indivíduos com depressão induz redução significativa nos níveis de neurotransmissores hipocâmpais; alterações na sinalização hormonal no eixo HPA, reação inflamatória e disfunção mitocondrial. Aparentemente, esse eixo bidirecional pode ser modulado por fatores ambientais, como estresse, medicamentos (em particular antibióticos) e hábitos alimentares. Além disso, a modulação desse eixo também pode resultar em alterações de humor. Tais resultados refletem a necessidade de se aprofundar os conhecimentos acerca dos múltiplos fatores envolvidos na fisiopatologia da depressão.

3 PSICOFÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Sabe-se que os transtornos depressivos na infância e adolescência exercem forte impacto no desenvolvimento social, escolar e familiar desse grupo,

desencadeando, na maior parte dos casos, outra morbidade psiquiátrica na vida adulta ou continuidade do quadro depressivo, configurando importante problema em saúde pública, com impacto em todos os níveis da sociedade. Nesse contexto, compreender as alternativas farmacológicas para o tratamento da depressão em crianças e adolescentes torna-se primordial para o desenvolvimento de protocolos terapêuticos capazes de devolver a qualidade de vida aos pacientes (ZWOLIŃSKA et al., 2021).

O tratamento da condição abordada, envolve ações conjuntas dirigidas à família e à escola na infância, psicoterapia seguida, se necessário, de antidepressivos para os pré-adolescentes e antidepressivos e psicoterapia para os adolescentes. Como o próprio nome sugere, os antidepressivos compreendem um grupo de medicamentos usados para tratar o TDM; eles também são, no entanto, agentes de primeira linha para transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) em adultos. Transtornos de ansiedade (incluindo TAG e outros diagnósticos de ansiedade) e TEPT também são comuns na infância e adolescência, com uma prevalência combinada ao longo da vida variando de 15% a 30%. Esses distúrbios também estão associados ao aumento do risco de suicídio (KATZUNG; TREVOR, 2017).

O tratamento farmacológico de estados depressivos, de caráter endógeno ou biológico, inicia com baixas dosagens, com atenção à tolerância inicial do paciente. As classes de fármacos utilizados para tratar a depressão incluem inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptção de serotonina e norepinefrina (IRSNs), antidepressivos atípicos, antidepressivos tricíclicos (ADTs) e inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). Os efeitos iniciais dos medicamentos antidepressivos podem levar até 4 a 6 semanas para serem identificados, enquanto os efeitos colaterais podem surgir mais precocemente. Dessa maneira, a orientação farmacoterapêutica do paciente e familiares torna-se fundamental para garantir a adesão ao tratamento farmacológico, uma vez que, devido a relativa demora na remissão dos sintomas pode acarretar no abandono à medicação (DWYER; BLOCH 2019).

A tabela 1 lista as indicações e informações de dosagem, de acordo com a FDA, para os antidepressivos empregados no tratamento dos transtornos depressivos, estabelecendo uma comparação do tratamento pediátrico e em adultos.

Tabela 1. Características dos antidepressivos comumente prescritos

	Uso pediátrico			Uso adulto			
	Dose inicial (mg/d)	Faixa de dose típica (mg/d)	Indicações da FDA	Dose inicial (mg/d)	Faixa de dose típica (mg/d)	Indicações da FDA	Meia vida
INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA							
Citalopram	10 a 20	20 a 40	TDM	20	40	TDM	20 horas
Escitalopram	5 a 10	10 a 40	TDM	10	20 a 40	TDM, TAG	27 a 32 horas
Fluoxetina	10 a 20	20 a 80	TDM, TOC	20	20 a 80	TDM, TOC, SP	4 a 6 dias
Fluvoxamina	25 a 50	50 a 300	TOC	100 a 300	100 a 300	TOC	16 horas
Paroxetina	10 a 20	20 a 60	—	10 a 20	40 a 60	TDM, TOC, TEPT, TAG, TAS, SP	21 horas
Sertralina	25 a 50	100 a 200	TOC	50	150 a 250	TDM, TOC, TEPT, TAS, SP	26 horas
INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA-NOREPINEFRINA							

Venlafaxina	37,5	150 a 225	—	37,5 a 75	75 a 375	TDM, TAG, TAS, SP	10 horas
Duloxetina	30	40 a 60	TAG	20 a 60	20 a 80	TDM, TAG	12,5 horas
Desvenlafaxina	25	25 a 100	—	50	50 a 400	TDM	11 horas
ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS							
Bupropiona	100	150 a 300	—	100 a 150	150 a 300	TDM	21 horas
Mirtazapina	7,5 a 15	15 a 45	TDM	15	15 a 45	TDM	20 a 40 horas
Vortioxetina	5	5 a 20	—	10	10 a 80	TDM	66 horas
ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS							
Clomipramina	25	50 a 200	TOC	25	100 a 250	TOC	32 horas
Desipramina	25 a 50	50 a 200	—	100 a 200	150 a 300	TDM	12 a 27 horas
Nortriptilina	30 a 50	30 a 150	—	100	75 a 150	TDM	18 a 44 horas
Imipramina	10	50 a 150	Enurese	25 a 75	150 a 300	TDM	11 a 25 horas

Fonte: (DWYER; BLOCH 2019)

¹Todas as informações nesta Tabela são baseadas nas informações de prescrição aprovadas pela FDA para cada medicamento.

²TAG: transtorno de ansiedade generalizada; TDM: transtorno depressivo maior; TOC: transtorno obsessivo-compulsivo; SP: síndrome do pânico; TEPT: transtorno de estresse pós-traumático; TAS: transtorno de ansiedade social.

Nas últimas décadas, os antidepressivos de última geração têm recebido destaque para o tratamento dos transtornos depressivos em crianças e adolescentes. Essa classe inclui os inibidores seletivos de recaptação da serotonina e outras classes mais recentes de antidepressivos que agem sobre a noradrenalina e a dopamina, bem como a serotonina, e incluem os inibidores seletivos de recaptação de norepinefrina (SNRIs), os inibidores de recaptação da norepinefrina (NRIs), os inibidores de recaptação da dopamina-norepinefrina (NDRIs), os desinibidores da dopamina e norepinefrina (NDDIs) e os antidepressivos tetracíclicos (TeCAs). Os resultados observados em 14 estudos, envolvendo 2490 participantes, revelam que os jovens submetidos a terapia farmacológica apresentam escores de gravidade menores do que aqueles tratados com placebo ou terapia comportamental. Entretanto, ressalta-se que crianças e adolescentes que utilizam antidepressivos devem ser criteriosamente acompanhados, uma vez que evidências provenientes de 17 estudos com 3229 participantes, demonstraram que os jovens tratados com algum antidepressivo possuem maior risco (64%) de apresentar desfechos associados ao suicídio do que aqueles que receberam placebo (HETRICK et al., 2012).

Um estudo conduzido em 13 clínicas nos EUA comparou a eficácia da farmacoterapia com fluoxetina, terapia cognitivo-comportamental (TCC) e sua combinação no transtorno depressivo maior durante 12 semanas. A fluoxetina foi mais eficaz do que o placebo ou a terapia cognitivo-comportamental (TCC) na redução sintomas depressivos. No entanto, apenas a combinação de medicação e TCC foi melhor do que o placebo para atingir a remissão sintomática e funcional completa (VITIELLO; ORDÓÑEZ 2016).

Por apresentar maior número de trabalhos destinados à sua análise, a fluoxetina é frequentemente considerada a principal opção farmacológica para o tratamento dos transtornos depressivos em crianças e adolescentes. Além disso, a fluoxetina tem uma meia-vida mais longa do que outros antidepressivos, o que pode torná-la mais eficaz em situações em que os pacientes provavelmente perdem doses e resulta em um risco menor de sintomas de abstinência quando o tratamento é interrompido. Outros antidepressivos comumente usados em pacientes pediátricos,

mas com muito menos evidência de eficácia, incluem os inibidores da recaptação de serotonina-noradrenalina (IRSNs) e os antidepressivos atípicos bupropiona e mirtazapina. Em geral, os perfis de efeitos adversos são piores para SNRIs em comparação com SSRIs, limitando ainda mais sua utilidade (DWYER; BLOCH 2019).

Embora a base de evidências para a prescrição de antidepressivos para crianças e adolescentes seja menor em comparação com a literatura para adultos, entender e prescrever adequadamente esses agentes e explicar seus riscos e benefícios às famílias torna-se bastante relevante na adesão ao tratamento e resultados do paciente. Os antidepressivos, particularmente os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, configuram a intervenção farmacológica de primeira linha para pacientes pediátricos com transtornos de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo ou transtorno depressivo maior. Ainda assim, a prescrição ideal depende de uma compreensão completa da eficácia e segurança desses agentes, evidenciando a importância do farmacêutico enquanto promotor do uso racional de medicamentos e profissional capacitado para orientar o paciente na rotina farmacoterapêutica.

4 ATENÇÃO FARMACÊUTICA NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES DIAGNOSTICADOS COM TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

Ainda que o suporte terapêutico e medicamentosos seja necessário e comprovadamente eficaz, o uso de psicofármacos no manejo dos transtornos depressivos infanto-juvenil, necessita de análise e estudos aprofundados que permita estabelecer um consenso sobre protocolos de tratamento, uma vez que ainda constitui uma temática controversa e que retém muitos questionamentos, principalmente no que se refere aos erros de medicação, efeitos adversos, não seguimento do tratamento terapêutico e as consequências do uso indiscriminado de medicamentos antidepressivos (SOUZA; ABREU; SANTOS, 2018).

Os médicos podem hesitar em prescrever antidepressivos para pacientes pediátricos devido ao potencial de efeitos adversos mais graves, incluindo síndrome serotoninérgica e tendência suicida emergente. No entanto, os atuais antidepressivos aprovados apresentam perfis de risco/benefício positivos quando comparado a outros medicamentos administrados por via oral aprovado para pacientes pediátricos. Ter uma forte compreensão das evidências e características farmacológicas é fundamental para avaliar quando é apropriado prescrever um antidepressivo, como monitorar adequadamente o paciente e como obter o consentimento informado preciso. Nesse cenário, o potencial de atuação do farmacêutico se faz bastante importante, uma vez que apresenta o arcabouço teórico-prático para intervir positivamente na tomada de decisões que regem o tratamento farmacológico (SOLIMAN; 2020).

A relevância da atenção farmacêutica no tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes não se limita à prevenção do uso indiscriminado de psicotrópicos, mas compreende uma série de ações que em muito podem beneficiar e o potencializar os resultados do tratamento farmacológico, uma vez que o farmacêutico detém as habilidades para a determinação de componentes de grande relevância na prática profissional, que fundamentam o exercício da atenção farmacêutica, tais como: dispensação, educação em saúde, acompanhamento farmacoterapêutico, orientação e atendimento farmacêutico, bem como, registro sistemático das atividades e avaliação dos resultados (CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA, 2002).

Nos estudos realizados por Soliman (2020), os participantes que receberam assistência farmacêutica durante o tratamento de transtornos depressivos estavam confiantes e satisfeitos sobre as ações realizadas pelo profissional. O autor destaca que cursos educacionais frequentes em saúde mental, ferramentas e outros métodos de engajamento consistente que melhorem a prática, comportamentos e resultados devem ser considerados para os profissionais farmacêuticos, visando melhorar a assistência fornecida a pacientes com depressão.

Para Souza e colaboradores (2020), ainda não há uma conclusão sobre maior segurança e eficácia dos tratamentos farmacológicos para transtornos depressivos em crianças e adolescentes e, portanto, a atenção farmacêutica sobre o uso racional dos psicotrópicos deve ser considerada primordial para garantir bons resultados.

Pacientes com depressão muitas vezes encontram-se impossibilitados de aplicar corretamente a abordagem farmacológica prescrita, o que pode conduzir ao uso incorreto, erros de dosagem e interrupção da terapia. Esses eventos, frequentemente resultam no tratamento inadequado da depressão, hospitalizações, incapacidade para as atividades diárias e frequentes tentativas de suicídio. Um paciente que sofre de depressão é comumente marginalizado, estigmatizado e inadequadamente cuidado. Dessa forma, o profissional farmacêutico, através de uma abordagem multidisciplinar pode auxiliar a seleção adequada da farmacoterapia, acompanhar o paciente, aconselhar a família sobre os efeitos colaterais, interações medicamentosas e finalmente melhorar a qualidade de vida dos pacientes com transtornos depressivos, uma vez que o tratamento farmacológico, quando devidamente prescrito, resulta, em geral, em importante atenuação dos sintomas depressivos, tais como a falta de concentração, o desinteresse, a tristeza, a angústia, a letargia, a autodesvalorização, as alterações do padrão de sono e apetite, bem como a tendência ao suicídio (BINAKAJ, 2016).

Estudos que avaliam a importância da atenção farmacêutica no tratamento de transtornos depressivos mostraram que o envolvimento do farmacêutico na abordagem multidisciplinar do tratamento da depressão leva à melhora do efeito da terapia e ao aumento da qualidade de vida. Dessa forma, para que o farmacêutico possa realizar ações de atenção farmacêutica a crianças e adolescentes com diagnóstico de transtornos depressivos, deve possuir habilidades clínicas, além de constante atualização de seus conhecimentos em métodos da atenção farmacêutica, que envolvem atitudes, valores éticos e responsabilidades na prevenção de doenças, promoção e recuperação de saúde (SOLIMAN; 2020).

No Método Dáder de Acompanhamento Farmacoterapêutico, o farmacêutico fundamenta sua atuação em três aspectos:

1 - Análise global – compreende a avaliação da situação do paciente em relação ao seu problema de saúde, por meio da elaboração do estado situacional e avaliação da farmacoterapia;

2 – Plano de ação - o profissional farmacêutico realiza as intervenções necessárias ao paciente buscando resolver e prevenir problemas na farmacoterapia; e

3 – Controle de avaliação do processo – com o paciente, o farmacêutico analisa periodicamente os resultados da estratégia terapêutica e verifica se os objetivos estão sendo alcançados.

Na avaliação de Binakaj (2016), após 6 meses de acompanhamento farmacoterapêutico utilizando o Método Dáder, um progresso evidente na qualidade de vida dos pacientes com transtornos depressivos foi observado. Verificou-se que o no grupo nos pacientes deprimidos, o envolvimento do farmacêutico em uma equipe multidisciplinar permitiu uma abordagem mais efetiva do protocolo clínico proposto para o tratamento da depressão, conduzindo a melhora da adesão, efeito da terapia e aumento da qualidade de vida. Adicionalmente, os autores destacam que os custos do tratamento dos pacientes com depressão são muito altos e que podem ser reduzidos com a inclusão de farmacêuticos na equipe interdisciplinar, uma vez que o paciente possui maior facilidade de acesso ao farmacêutico, em detrimento do atendimento hospitalar.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da realização do presente estudo, verificou-se que os transtornos depressivos em crianças e adolescentes configuram importante problema de saúde pública. O transtorno depressivo na adolescência está associado a morbidade significativa, incluindo mau funcionamento social, dificuldades escolares, gravidez precoce e aumento do risco de doença física e abuso de substâncias. Também está associada a uma mortalidade significativa, com aumento do risco de suicídio, que hoje é a segunda causa de morte em indivíduos de 10 a 24 anos. Adicionalmente, concluiu-se que a origem de tais transtornos é multifatorial, envolvendo aspectos genéticos,

neuroendócrinos, imunológicos e disfunção na síntese e função de neurotransmissores específicos.

A análise dos trabalhos abordados demonstra a importância da terapia farmacológica, na qual há fortes evidências de que os ISRSs são eficazes no tratamento de transtornos depressivos em crianças e adolescentes, sendo que a fluoxetina foi mais intensamente estudada do que outros ISRSs e, portanto, é frequentemente considerada a primeira opção de tratamento. Em geral, os perfis de efeitos adversos são piores para SNRIs em comparação com SSRIs, sendo que a maioria dos efeitos adversos dos antidepressivos está presente e é mais grave no início do tratamento, aumentando as chances de abandono do medicamento antes que esse demonstre sua eficácia.

Torna-se evidente o potencial de atuação do farmacêutico na atenção prestada aos pacientes com transtornos depressivos e são diversas as contribuições e benefícios que esse profissional pode oferecer quando compõe a equipe interdisciplinar envolvida no tratamento de tais pacientes. Entretanto, a escassez de trabalhos que abordam essa temática revela o quanto essa área de atuação ainda precisa ser explorada pelo profissional farmacêutico, uma vez que a utilização de medicamentos psicotrópicos tem aumentado substancialmente nessa classe da população.

Finalmente, a atenção farmacêutica, em sua definição, visa o incentivo do uso racional e correto dos medicamentos, priorizando resultados terapêuticos eficazes. Sendo assim, é necessário que o farmacêutico assuma o seu protagonismo nesse cenário e que seja levado ao conhecimento dos pacientes e dos demais profissionais da saúde as intervenções farmacêuticas passíveis de serem aplicadas na prescrição inadequada de psicofármacos em crianças e adolescentes com transtornos depressivos, quais estratégias podem ser utilizadas, quais exames laboratoriais podem ser solicitados, as formas de monitoramento dos parâmetros clínicos, as mudanças de hábitos e intervenções com os familiares que são considerados parte importante no tratamento e na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- BARROCA N.C.B., BAES C.V.W., MARTINS-MONTEVERDE C.M.S., BOSAIPO N.B., UMEOKA M., TEJADA J. **Evaluation of the HPA Axis' Response to Pharmacological Challenges in Experimental and Clinical Early-Life Stress-Associated Depression.** eNeuro. Jan 15;8(1), 2021.
- BERNARAS, E., JAUREGUIZAR, J., GARAIGORDOBIL, M. **Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments.** Frontiers in Psychology. v. 10; p. 543, 2019.
- BINAKAJ, Z. **Pharmaceutical Care of the Patients Suffering from Depression.** Journal of Pharmacy and Pharmacology. n. 4. 2016.
- CHÁVEZ-CASTILLO, MERVIN, VICTORIA NÚÑEZ, MANUEL NAVA, ÁNGEL ORTEGA, MILAGROS ROJAS, VALMORE BERMÚDEZ, JOSELYN ROJAS-QUINTERO. **Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines,** Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences, vol. 3; 2019.
- CONSENSO BRASILEIRO DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA: proposta. **Organização Pan-Americana da Saúde** (Opas). Brasília: Opas; 2002.
- COPELAND W. E., IMAN ALAIE, U.L.F. JONSSON, et al., **Associations of Childhood and Adolescent Depression With Adult Psychiatric and Functional Outcomes.** Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, Volume 60, Issue 5, 2021.
- COSCI; FIAMMETTA, CHOUINARD, GUY. Chapter 7 - **The Monoamine Hypothesis of Depression Revisited: Could It Mechanistically Novel Antidepressant Strategies?** Neurobiology of Depression, Academic Press, 2019.
- DEBNATH, MONOJIT, MICHAEL BERK, MICHAEL MAES. **Translational evidence for the Inflammatory Response System (IRS)/Compensatory Immune Response System (CIRS) and neuroprogression theory of major depression.** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, Volume 111, 2021.
- DWYER JB, BLOCH MH: **Antidepressants for pediatric patients.** Curr Psychiatr 8(9):26-42F, 2019.

FLECK, M. P. et al. **Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão** (Versão integral). Brazilian Journal of Psychiatry [online]. 2009, v. 31, suppl 1 [Acessado Novembro 2021] , pp. S7-S17. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-44462009000500003>>.

GOVINDARAJULU M. et al. **Reserpine-Induced Depression and Other Neurotoxicity: A Monoaminergic Hypothesis**. In: Agrawal D.C., Dhanasekaran M. (eds) Medicinal Herbs and Fungi. Springer, Singapore, 2021.

101-111, 2013.

MORI, Y., D. TOMONAGA, A. KALASHNIKOVA ET AL., "**Effects of 3,3',5-triiodothyronine on microglial functions,**" *Glia*, vol. 63, no. 5, pp. 906–920, 2015.

ROSENDO, G. R.; ANDRADE, L. G. **Depressão na infância e adolescência e farmacoterapia da depressão.** *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 7(10), 786–804, 2021.

SILVA EF, TEIXEIRA RCP, HALLBERG SCM. **Prevalência de depressão na adolescência: uma consulta a prontuários de uma clínica-escola em Porto Alegre.** *Rev. bras. psicoter.*; 20(3):17-29, 2018.

SOLIMAN, M. **Pharmaceutical Care in Depression: A Survey of Stigma, Confidence, Attitudes, and Barriers.** *Risk Manag Healthc Policy.*; 13: 2611–2620, 2020.

SOUZA, G.F. DE, ABREU C.R. DE C., SANTOS W.L. **Uso de psicofármacos em crianças e adolescentes.** *Rev Inic Cient Ext.* 26 de agosto de 2018.

SOUZA, B.L.S. et al. **A importância da atenção farmacêutica no uso Indiscriminado de psicotrópicos em crianças e Adolescentes.** *Revista Saúde em Foco - Edição nº 12 – Ano: 2020.*

TAN, XI ET AL. **Influência do estresse precoce na depressão: da perspectiva neuroendócrina à participação da microbiota intestinal.** vol. 13,23 2021.

VISMARI, LUCIANA; ALVES, GLAUCIE JUSSILANE; PALERMO-NETO, JOÃO. **Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre um velho problema.** *Arch. Clin. Psychiatry (São Paulo)* 35 (5), 2008.

VITIELLO, B.; ORDÓÑEZ A. E. **Pharmacological treatment of children and adolescents with depression.** *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 17:17, 2273-2279, 2016.

WAGNER, KD E AMBROSINI, PJ. **Childhood depression: pharmacological therapy/treatment (pharmacotherapy of childhood depression.** *J. Clin. Child Adolesc. Psychol.* 30, 88–97, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The Global Burden of Disease: update.** Geneva: World Health Organization, 2018.

ZWOLIŃSKA, W., DMITRZAK-WĘGLARZ, M. SŁOPIEŃ, A. **Biomarkers in Child and Adolescent Depression.** Child Psychiatry Hum Dev, v.19, 2021 .