



**A abordagem farmacoterapêutica da  
depressão na adolescência**

**Francisco Guilherme Rodrigues Seixas**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas**

**Sob orientação de**

**Professor Doutor Rui Pinto**

**Professor Doutor João Rocha**

**2014**



# **A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência**

**Francisco Guilherme Rodrigues Seixas**

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas**

**Trabalho efetuado sob orientação de**

**Professor Doutor Rui Pinto**

**Professor Doutor João Rocha**

**2014**

## **A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência**

### **Declaração de autoria do trabalho**

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Francisco Guilherme Rodrigues Seixas)

©A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Dedicatória e agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao Professor Doutor Bruno Sepodes pela pertinência do presente tema. Não esquecendo os orientadores, agradeço ao Professor Doutor Rui Pinto e ao Professor Doutor João Rocha pelo auxílio no atingir deste objetivo.

Aos meus amigos, a família que é escolhida, um grande obrigado por tudo o partilhado, tudo o vivido e sonhado, sem vós seria bem mais difícil. Ao meu irmão de armas Ivo Leal, que mais que um companheiro de casa, se revelou um amigo para a vida, um grande obrigado. À mui nobre VersusTuna que durante todo o meu percurso académico me fez crescer e conhecer pessoas fantásticas como nada o poderia ter proporcionado. Agradeço à Joana Vaz, pela paciência, pelo tempo, pelo carinho, pela grande amizade, pela forma como me ajuda a ver as coisas duma outra perspetiva, bem, por tudo.

Obrigado a toda a família, pelo apoio. Aos meus pais Manuel e Rita Seixas, os heróis que me deram as ferramentas para ser o que sou hoje, muitas vezes à custa de sacrifícios. À mulher da minha vida, a “mana” Ana Seixas, por existir somente.

Dedico, de forma especial, a presente monografia à minha avó materna que decerto, onde quer que esteja, estará feliz por esta meta também dela ter sido cortada.

Mais uma vez, obrigado a todos os que se cruzaram neste meu (per)curso, pois penso que somos um pouco de todos os que se cruzam connosco. Sendo que não só o curso, mas também o facto de estudar na UAAlg, me tornou um melhor profissional pelas experiências que cá vivi.

## Resumo

A adolescência é não só um ponto de viragem para a consciência social, mas também o ponto onde ocorrem mais mudanças nos circuitos cerebrais envolvidas na resposta à recompensa e ao perigo, aumentando os níveis reportados de *stress*, especialmente nas adolescentes.

A discrepância entre sexos nem é o mais notório. Isto porque, havendo diferentes graus de desenvolvimento e maturação, também a resposta a estímulos o será nas diferentes etapas da vida. Logo, o efeito da terapêutica utilizada no combate a patologias do foro emocional, normalmente utilizada em adultos, terá as suas divergências no que toca aos efeitos em adolescentes.

Este trabalho de revisão bibliográfica pretende elucidar os fundamentos de uma patologia particular, num segmento também ele particular: a depressão no adolescente. O objetivo passa pelo descortinar das vias de tratamento possíveis e mais indicadas, para evitar os problemas associados a esta patologia em tenra idade, duma perspetiva prospetiva. Essas vias de tratamento passam tanto por psicoterapia como por farmacoterapia, na qual o foco será maior e onde se estudarão as vias com maior benefício.

Tão ou mais importante é a menção à necessidade e forma de intervenção por parte do farmacêutico nestes casos, tanto de forma preventiva como em tratamento, de forma a não só gerir melhor o medicamento como também o efeito que o mesmo provoca.

### **Palavras-chave:**

Depressão

Adolescência

Farmacoterapia

Psicoterapia

## Abstract

Adolescence isn't only a turning point for social awareness, but also the point where most changes occur in brain circuits involved in the response to reward and danger, increasing reported levels of stress, especially in female adolescents.

The discrepancy between the sexes isn't the most notorious. This is because, with the existing different degrees of development and maturation, the response to stimuli will also be different in the several life stages. Therefore, the effects of therapy used in combating emotional disorder pathologies, typically used in adults, have their variations regarding effects in adolescents.

This work of literature review aims to elucidate the fundamentals of a particular disease, in an also particular segment: adolescent depression. The goal is to unveil the pathways of possible and more appropriate treatments, to avoid the problems associated with this disease at an early age from a prospective perspective. These pathways consist on both psychotherapy and pharmacotherapy treatment, in which the focus will be larger and where the more beneficial ways will be examined.

Equally or more important, is the mention of the need and form of intervention by the pharmacist in these cases, both preventively and in treatment, in order to not only better manage the drug but also the effect that it causes.

### **Keywords:**

Depression

Adolescence

Pharmacotherapy

Psychotherapy

## Índice

Índice de figuras .....	VIII
Índice de tabelas .....	IX
Lista de siglas e abreviaturas .....	X
1. Introdução .....	1
2. Diagnóstico .....	6
2.1 Fatores de risco .....	6
2.2 Sintomas e sinais .....	7
2.3 Testes .....	8
3. Tratamento .....	11
3.1 Psicoterapia .....	11
3.2 Farmacoterapia .....	12
3.2.1 Inibidores da recaptção de noradrenalina .....	13
3.2.2 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina .....	16
3.2.3 Inibidores da monoaminoxidase .....	19
3.2.4 Antidepressivos atípicos .....	20
3.2.5 Diferenças na abordagem contrastantes com o adulto .....	23
3.2.6 Resposta variável ao fármaco .....	25
3.3 Outras medidas .....	26
4. Implicações futuras .....	28
5. Papel do farmacêutico .....	29
5.1 Prevenir .....	29
5.2 Tratar .....	30
6. Conclusão .....	31
7. Bibliografia .....	32
Anexo 1 .....	39

## Índice de figuras

<b>Figura 1.1</b> – Aminas biogénicas neurotransmissoras <sup>adaptado de 10</sup> .....	1
<b>Figura 1.2</b> – Fenda sináptica onde se ilustra a ação dos neurotransmissores <sup>10</sup> .....	2
<b>Figura 1.3</b> – Biossíntese de NA e DA <sup>6</sup> .....	3
<b>Figura 1.4</b> – Síntese e inativação da 5-HT <sup>6</sup> .....	5
<b>Figura 3.1</b> – Estrutura química da imipramina <sup>26</sup> .....	13
<b>Figura 3.2</b> –Esquematização da sinapse onde os ADTs actuam <sup>adaptado 6</sup> .....	14
<b>Figura 3.3</b> – Contraste de efeitos adversos por classe comparativamente aos ISRSs tanto no adulto como no adolescente <sup>adaptado de 42</sup> .....	23
<b>Figura 3.4</b> – Biossíntese de quinurenina endógena <sup>adaptado de 6,8</sup> .....	27

## Índice de tabelas

<b>Tabela 2.1</b> – Fatores de risco <sup>adaptado de 2,16–19</sup> .....	6
<b>Tabela 2.2</b> – Diagnóstico de DM em adolescente <sup>adaptado de 2,6,16–18</sup> .....	7
<b>Tabela 3.1</b> – Afinidade e efeitos anticolinérgicos de cada um dos ADTs <sup>adaptado18</sup> .....	15
<b>Tabela 3.2</b> – ISRS e suas propriedades farmacocinéticas <sup>adaptado de 18</sup> .....	18
<b>Tabela 3.3</b> – Doses adaptadas ao adolescente <sup>adaptado de 18,52</sup> .....	25
<b>Tabela 3.4</b> – Citocromos responsáveis pela metabolização de ADs <sup>adaptado de 18</sup> .....	26

### Lista de siglas e abreviaturas

5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
AC	Adenilciclase
AD	Antidepressivos
ADT	Antidepressivos tricíclicos
AMPc	Adenosina monofosfato ciclica
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro ( <i>brain-derived neurotrophic factor</i> )
CBT	Terapia cognitivo-comportamental (“ <i>cognitive-behavioral therapy</i> ”)
DA	Dopamina
DM	Depressão <i>Major</i>
GPCR	Recetor com proteína G associada ( <i>G protein-coupled receptor</i> )
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IMAO	Inibidores da monoaminoxidase
INR	Índice internacional normalizado ( <i>International Normalised Ratio</i> )
IPT	Terapia interpessoal (“ <i>interpersonal therapy</i> ”)
ISRS	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina
LSD	Dietilamida do ácido lisérgico
MAO	Monoaminoxidase
NA	Noradrenalina (ou norepinefrina)
NE	Norepinefrina (ou noradrenalina)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PRM	Problema relacionado com o medicamento
REM	“ <i>rapid eye movement</i> ”
SNC	Sistema nervoso central
SNA	Sistema nervoso autónomo

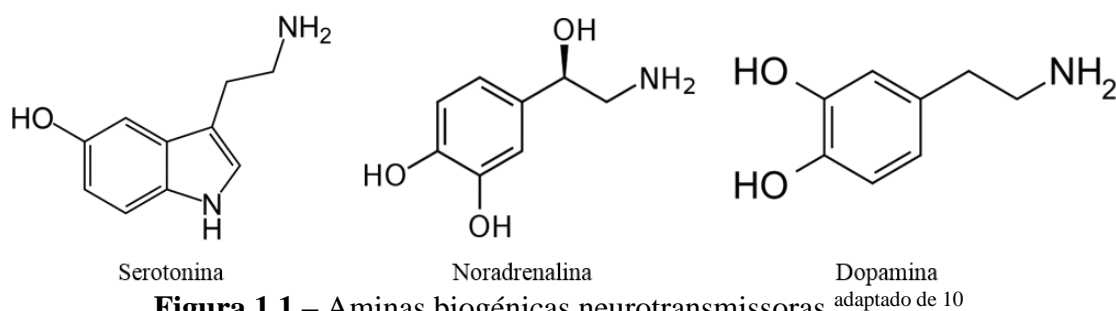
## 1. Introdução

Dentro das condições que conduzem a maior grau de incapacidade em países desenvolvidos encontra-se a depressão em posição de liderança, depressão esta que apenas em países em vias de desenvolvimento é ultrapassada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doenças perinatais, surgindo aí em terceiro lugar.<sup>1,2</sup> A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que afete cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo. Cruzam-se com esta patologia uma em cada seis mulheres em contraste com um em cada dez homens. Já a probabilidade de ocorrer um segundo episódio, nos dois anos após a cura do primeiro, é de aproximadamente cinquenta em cada cem.<sup>2-4</sup>

A depressão é uma patologia comum do foro mental caracterizada pela tristeza, perda de interesse e prazer nas atividades que normalmente proporcionavam alegria, bem como a presença de sentimentos de culpa e baixa autoestima. Causa ainda distúrbios no sono e no apetite, cansaço e uma fraca capacidade de concentração até nas pequenas tarefas do dia-a-dia e, dependendo da intensidade destes sintomas, pode-se classificar como patologia ligeira, moderada ou grave, neste último caso também designada depressão *major* (DM).<sup>3</sup>

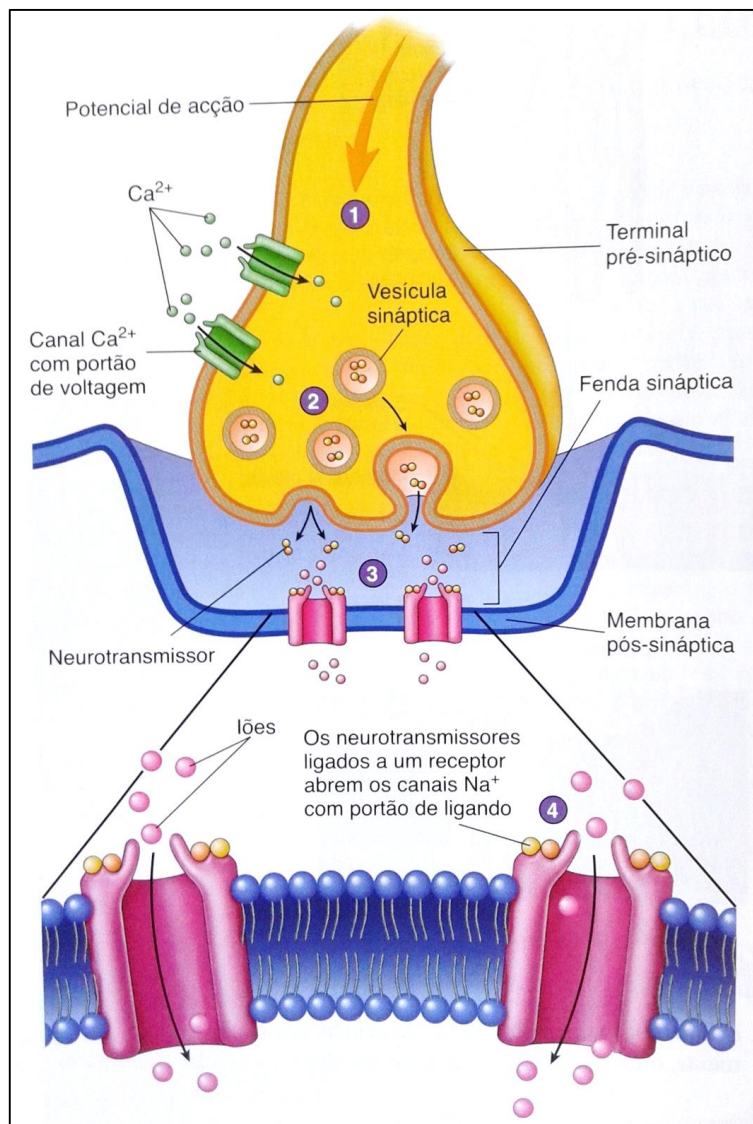
A adolescência, que vai além da janela temporal dos 10 aos 19 anos, é a fase na qual se estrutura a pessoa enquanto adulto, estruturação esta que ocorre graças a mudanças fisiológicas e emocionais notórias. Logo, rapidamente se percebe o impacto desta patologia tão particular numa faixa etária também ela particular, como a adolescência.<sup>5</sup>

Em plenos anos 60, através de estudos histoquímicos e farmacológicos, descobriu-se a existência de um neurotransmissor desconhecido até então: a 5-hidroxitriptamina, também conhecida por serotonina (5-HT).<sup>6</sup> Tal como representa a figura 1.1 a 5-HT é um neurotransmissor que à semelhança da dopamina (DA) e da noradrenalina (NA) (por alguns autores também conhecida por norepinefrina surgindo a abreviatura como “NE”),



**Figura 1.1** – Aminas biogénicas neurotransmissoras adaptado de 10

permite a passagem de informação pelo impulso nervoso genérico: a sinapse. Estas monoaminas biogénicas servem de ponte química entre neurónios para que não se perca a informação transportada pelo impulso eléctrico neuronal, não só a nível do sistema nervoso central (SNC) mas também do sistema nervoso autónomo (SNA).<sup>6,7</sup> Estas monoaminas sustentam a existência de teoria monoaminérgica da depressão, teoria esta a mais aceite no que concerne à apresentação de um mecanismo fisiopatológico que explique no que consiste a depressão.<sup>8,9</sup> Esta teoria defende que a diminuição do nível de monoaminas no espaço interneuronal, espaço esse designado fenda sináptica ilustrado na figura 1.2, é a razão pela qual existem indivíduos deprimidos.

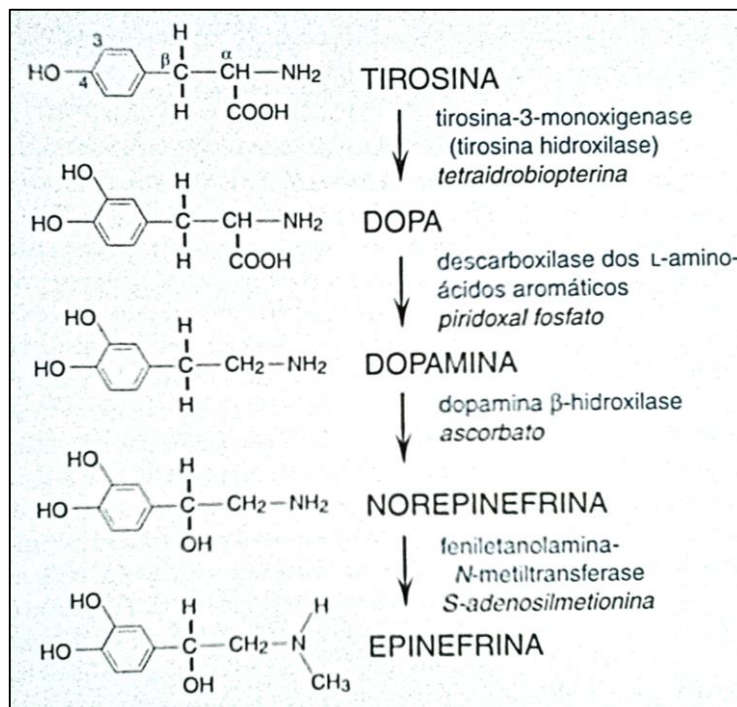


**Figura 1.2** – Fenda sináptica onde se ilustra a ação dos neurotransmissores<sup>10</sup>

Um outro facto que sustenta esta mesma teoria é o de determinadas drogas reproduzirem efeitos semelhantes aos de patologias mentais, onde se insere a depressão,

de entre estas drogas encontra-se a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), conhecida pela sua sigla, que é agonista dos recetores de 5-HT e leva a estados de mania. Este derivado do ácido lisérgico que naturalmente está presente num fungo da família do *Claviceps purpurea* habita vulgarmente no trigo e no centeio. Contudo, em 1943 Albert Hoffman sintetizou-o em laboratório, o que levou à especulação de que um nível elevado de neurotransmissores levaria a esses mesmos estados de mania. Em contrapartida, a depressão surgia aquando de níveis deficitários dos mesmos aquando da sinapse.<sup>6,11</sup>

Dessas monoaminas referenciadas na figura 1.1 há que explicar que apesar de todas serem apelidados de neurotransmissores diferem em alguns pontos: a sua distribuição cerebral, o tipo de recetores a que se ligam, bem como o seu mecanismo de ação. As catecolaminas DA e NA têm em comum a sua origem na tirosina como se percebe pela figura 1.3.<sup>12</sup>



**Figura 1.3** – Biossíntese de NA e DA<sup>6</sup>

Apesar de tanto a NA como a DA terem a seu encargo a transmissão da informação contida em parte das sinapses do SNC bem como algumas sinapses relativas ao SNA, diferem bastante na distribuição, especialmente a nível do SNC pois, a DA apresenta uma expressão de mais de metade das catecolaminas utilizadas pelo cérebro.<sup>6</sup> Esta apresenta dois tipos de recetores, o D<sub>1</sub> e o D<sub>2</sub>, cada um com um mecanismo distinto, não sendo assim possível generalizar a sua ação como excitatória ou inibitória, pois, dependente do

seu local de ligação esta tem um comportamento diferente.<sup>7</sup> Todavia, a via dopaminérgica afeta uma panóplia de funções cognitivas e motoras, tais como a memória em construção ou o controlo do comportamento, bem como o reforço positivo ou o mecanismo de recompensa, tendo ainda um papel importante em comportamentos impulsivos.<sup>7,13</sup> É também uma via que constitui o alvo terapêutico em doenças como a esquizofrenia ou a doença de Parkinson, porém para o corrente estudo é importante referir o facto de ter uma importância relevante para a adolescência, isto porque nesta faixa etária ocorre um aumento da atividade dopaminérgica.<sup>6,13,14</sup>

Por outro lado, a NA a nível das fibras nervosas pós-ganglionares é a catecolamina mais importante, apesar da proximidade estrutural à DA. Ao contrário da DA, a NA está associada a fenómenos excitatórios.<sup>6,10</sup> A sua distribuição difere também estando mais expressa no hipotálamo, centro da amígdala e giro denteado do hipocampo, onde se responsabiliza pelo aumento da pressão arterial, resistência aumentada dos vasos periféricos e, ainda potencia um efeito cronotrópico positivo.<sup>6</sup>

Por fim, a 5-HT, que não sendo apenas um neurotransmissor com um papel fundamental no SNC, é também um modificador da musculatura lisa em sistemas como o cardiovascular e gastrointestinal. Contrastando com as catecolaminas acima descritas, a 5-HT tem influência somente em sinapses relativas ao SNC, não apresentando uma atividade a nível do SNA comparável com as restantes. Tem também uma via biossintética diferente das catecolaminas, via essa que tem início no triptofano, tal como explica a figura 1.4.<sup>6,10</sup> Esta monoamina liga-se a 14 subtipos diferentes de recetores com diferentes mecanismos de sinalização, devido a diferentes perfis de ligação de ligandos, que reproduzem ações distintas entre si.<sup>6,7,9</sup> Tudo isto leva a que cada tipo de recetor seja detentor de uma determinada função, facto que tem sido o objetivo e ferramenta no desenho de fármacos, porque ao passo que o recetor 5-HT<sub>1A</sub> está associado a patologias como a ansiedade e os ataques de pânico, o recetor 5-HT<sub>1D</sub> é utilizado por fármacos desenhados para o tratamento agudo da enxaqueca, ao passo que o recetor 5-HT<sub>3</sub>, não sendo um recetor com proteína G associada (GPCR – *G protein-coupled receptor*) mas sim um recetor associado a um canal iónico ativado por ligando, é antagonizado por fármacos antieméticos.<sup>6,7</sup> Portanto, a nível entérico a 5-HT promove o aumento da motilidade intestinal por estar presente principalmente na mucosa do duodeno, a nível cardiovascular conduz a efeitos inotrópicos e cronotrópicos positivos, bem como a contração generalizada do músculo liso, e é responsável ainda pela coagulação quando

libertada pelas plaquetas e a contração do músculo liso vascular quando a lesão é profunda.<sup>6</sup> Tudo isto além da sua função a nível do SNC, para a qual a importância é de maior relevo devido ao tema da presente monografia, sendo exemplos disso a sua influência em tão importantes funções cerebrais como a cognição, a percepção sensorial, a termorregulação, o apetite, a libido, a secreção hormonal, o sono, e mais importante, o humor.<sup>6,7,15</sup>

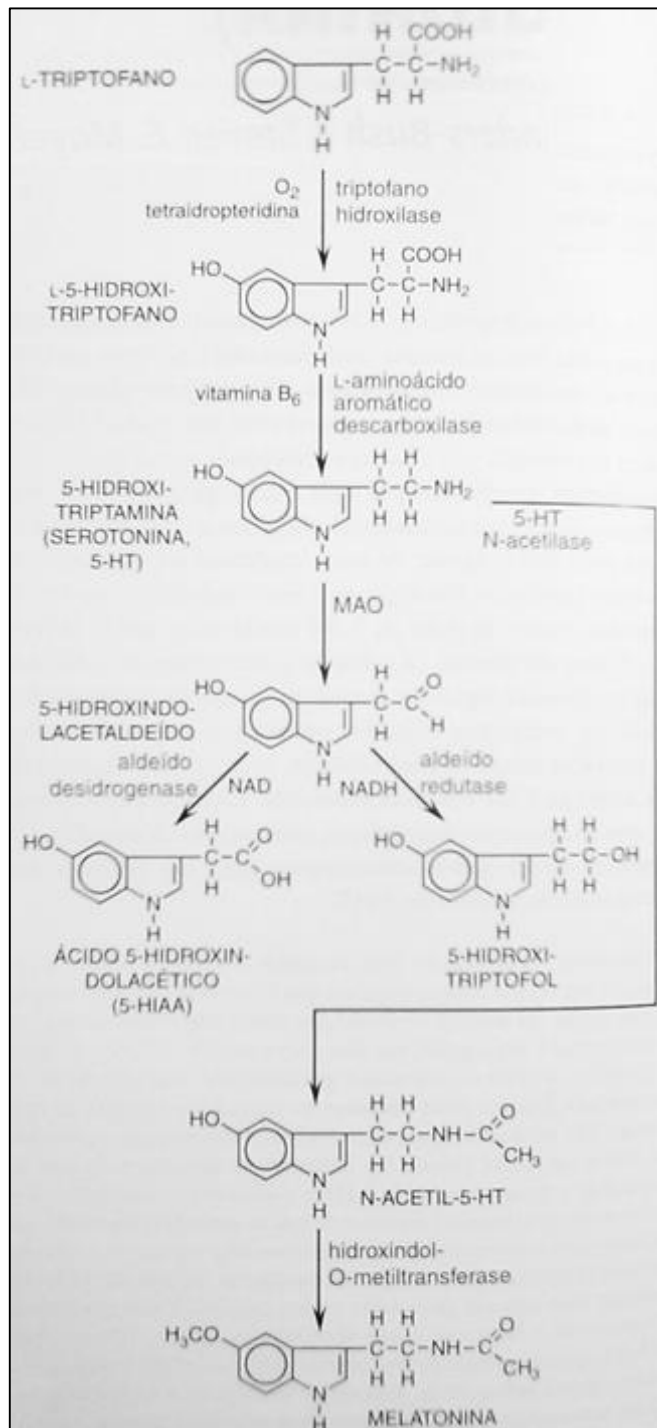


Figura 1.4 – Síntese e inativação da 5-HT<sup>6</sup>

## 2. Diagnóstico

### 2.1 Fatores de risco

Os fatores de risco para a depressão, mas neste caso particular do segmento da adolescência, podem estar divididos em três ramos diferentes: os fatores de risco biológicos, os psicológicos e ainda os ambientais. <sup>16,17</sup> Tal divisão e elucidação complementar, patente também na tabela 2.1 resultado de observação e ligação significativa de eventos, é meramente indicativa de uma probabilidade maior em adquirir a patologia em causa: a depressão. <sup>2</sup>

**Tabela 2.1** – Fatores de risco <sup>adaptado de 2,16–19</sup>

Biológicos	Psicológicos	Ambientais
História de patologias psiquiátricas familiares	Fraca capacidade de enfrentar problemas	Fraca capacidade em socializar
Sexo feminino	Tentativas de suicídio	Atividade física diminuta
Mudanças hormonais	Dependência emocional	Conflito parenteral
Baixo peso à nascença	Baixa autoestima	Término de relação
Filho de menor de idade	Imagem negativa do corpo	Abuso de substâncias
Asma ou enxaquecas	Pensamento negativo	Excessos alimentares
Obesidade ou diabetes	Autoconsciência	Fraco percurso escolar
Ansiedade ou problemas de aprendizagem	Patologias psicológicas	Capacidade socioeconómica diminuída
Perturbações do sono	História de abusos físicos	Evento traumático
Dor		<i>Bullying</i>

Estes fatores de risco apresentados não são somente os relacionados com a patologia da depressão, mas sim dessa mesma patologia no segmento da adolescência. Especial ênfase de vários autores à ansiedade que tem a particularidade de não ser só um fator de risco para a depressão, mas também enquanto patologia em fase adulta ter como fator de risco a DM aquando da adolescência. <sup>17,20</sup> Já o historial de depressão dos progenitores aumenta em três vezes a probabilidade do adolescente desenvolver depressão, isto também está fortemente associado à componente genética que tem vindo a ser estudada. <sup>16,21</sup>

## 2.2 Sintomas e sinais

Em primeiro lugar, as ferramentas para o despiste da existência de alguma patologia que leve ao diagnóstico errado de depressão têm que ser acionadas pois, existem patologias ou drogas que transitoriamente têm a capacidade de despoletar sinais ou sintomas de DM. <sup>16,18</sup> O suposto doente deve sujeitar-se a: análises sanguíneas despistando anemias, outros problemas eletrolíticos e até hipovitaminoses do complexo D; testes à função tiroideia, excluindo o hipotireoidismo e doença de *Addison* ou *Cushing*; testes toxicológicos e farmacológicos, averiguando assim a presença de drogas de abuso ou medicação que porventura possa induzir o diagnóstico em erro, como é o caso da isotretinona; deve ainda realizar-se um teste de gravidez, quando aplicável. <sup>16,18</sup>

A tabela 2.2 refere os sintomas e sinais indicadores do diagnóstico de DM no adolescente, indicadores estes que não referem uma duração pontual mas sim uma duração de quase todo o dia, todos os dias, num período de pelo menos duas semanas. Estes indicadores para serem relevantes têm que ocorrer no mesmo período de tempo e ser sinal de mudança do funcionamento prévio. Contudo, de forma a se utilizar convenientemente a tabela 2.2, dentro dos sombreados devem-se obter cinco ou mais sinais, sendo um deles principal, para que se tome o diagnóstico de DM como positivo. <sup>18</sup>

**Tabela 2.2** – Diagnóstico de DM em adolescente <sup>adaptado de 2,6,16–18</sup>

Sintomas e sinais	
Principais	Associados
Mau humor recorrente	Alteração de peso ou do apetite
Perda de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades	Insónia ou hipersónia
	Agitação ou retardação psicomotora notória
	Fadiga ou perda de energia
Irritabilidade, raiva ou hostilidade	Sentimento de inutilidade ou culpa inapropriada
	Dificuldade de concentração e decisão
	Recorrentes pensamentos sobre morte ou ideação suicida
	Fraca autoestima
	Facilidade em ficar entediado
	Episódios de perda de memória
	Choro frequente

Apesar de descrito supra, tendo em conta o segmento da adolescência, tem que se prestar especial atenção a sintomas não tão importantes no adulto como: a anedonia notória também pelo afastamento dos amigos; o padrão de sono alterado quase exclusivamente para o acordar antecipado; e a irritabilidade, a raiva e a hostilidade como pontos-chave.<sup>17,18</sup>

### 2.3 Testes

No que diz respeito ao diagnóstico de DM, este é frequentemente difícil e desafiante, pelo que as ferramentas de diagnóstico têm que ter em conta a idade do doente, o nível de literacia e o tempo disponível para completar esse mesmo teste.<sup>16,18</sup>

Existem escalas com o objetivo de simplificar o diagnóstico, o *Beck Depression Inventory for Primary Care*, que tem a janela temporal compreendida entre os 12 e os 18 anos de idade e a indicação de ser aplicado ao próprio. Pelos estudos que a apresenta, mostrou ser uma ferramenta bastante útil e prática no diagnóstico de DM em adolescentes, com o benefício de poder ser utilizada por prestadores primários de saúde. Evidencia portanto a pertinência de o apresentar como anexo, para que haja também uma contextualização do tema. Já o *Children's Depression Inventory* tem por objetivo auxiliar no diagnóstico de um segmento mais abrangente: dos 7 aos 17 anos de idade.<sup>22</sup> Este último tem a particularidade de poder ser aplicado tanto ao próprio como aos pais ou professores.<sup>16,22</sup>

Existe ainda a escala *Reynolds Adolescent Depression Scale* com 30 perguntas, bem como o *Self-Efficacy Questionnaire for Depressed Adolescents* com 12 perguntas e administrado ao próprio adolescente.<sup>23</sup> Há, ao dispor de quem o pretenda, outras escalas mas que não estão tão vocacionadas para este segmento, exemplos disso são a *Hamilton Depression Scale*, a *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, a *Zung Self-Rating Depression Scale* e ainda a não modificada *Beck Depression Inventory*.<sup>18</sup>

Em voga está também a possibilidade de se descobrir um biomarcador que indique de uma forma analítica a presença de DM, havendo autores que demonstraram que os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF – *brain-derived neurotrophic factor*) baixam em casos de DM.<sup>18,24</sup> Este BDNF é uma importante proteína com funções reguladoras no desenvolvimento neuronal, na gênese da sinapse e do neurónio em si, tendo por função proteger e viabilizar os neurónios diferenciados.<sup>25</sup> Está também este

fator associado a outras teorias que tentam explicar a origem da DM, a hipótese neurotrófica e a neuroplástica da depressão, sendo que propõem o distúrbio em neurotrofinas e a disfunção da plasticidade neural como mecanismo fisiopatológico da DM, respetivamente. <sup>24,25</sup> Facto que o sustenta é a existência de estudos nos quais se silenciou o gene codificador do BDNF em modelos animais, tendo os quais apresentado um comportamento semelhante aos proporcionados pela DM. <sup>24</sup> Da mesma forma, estudou-se a influência deste fator na atividade dos antidepressivos (AD) também através de um estudo de eliminação da neurogênese do hipocampo, chegando à conclusão que a atividade dos AD utilizados, neste caso a fluoxetina e a imipramina, se torna diminuída. Desta forma conclui-se que não só este fator afeta a DM como também a presença da própria patologia diminui os níveis do fator em circulação no soro. <sup>24,25</sup> Não menos importante, realizou-se um estudo de averiguação do nível de BDNF antes do tratamento com fármacos AD, revelando que o mesmo pode prever se a resposta aos fármacos será a mais indicada ou não. Assim, poderá ser no futuro utilizado para compreender algo mais acerca da resposta ao mecanismo de ação dos AD. Porém, são ainda necessários mais estudos neste campo para que se possa responder conclusivamente a todas as questões. <sup>24,26</sup> Isto porque este mesmo fator está associado a várias outras patologias além da DM, como a depressão com psicose, a doença bipolar e até em distúrbios obsessivo-compulsivos. Logo, apesar de não ser tão específico para a DM quanto se pretendia, é a mais sensível das neurotrofinas, sendo o seu nível no soro inversamente proporcional à pontuação das escalas utilizadas na avaliação da depressão e, especialmente no caso da adolescência. <sup>25</sup>

Existem ainda vários autores que referenciam sinais inflamatórios como importantes na patogenicidade da DM, tanto enquanto marcadores como preponderantes a uma resposta eficaz ao fármaco. <sup>26,27</sup> A amígdala e a insula demonstraram estar envolvidas no processamento de emoção e motivação, evidenciando um fluxo de sangue cerebral diminuído em adolescentes que apresentem um quadro de DM. Através de métodos imagiológicos de *spin labeling* arterial, percebe-se a pertinência de estudos que averiguem a possibilidade de utilizar tais métodos como diagnóstico, complementando assim os restantes métodos existentes. <sup>28-30</sup> Está ainda descrito o estudo do ciclo do sono *rapid eye movement* (REM) que normalmente está alterado, apesar de não ser específico da DM mas sim de várias patologias, em especial do foro psíquico. <sup>18</sup> Além do já descrito,

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

existem evidências de alterações volumétricas e microestruturais nas matérias branca e cinzenta, especialmente em estruturas relacionadas com a regulação da emoção.<sup>31</sup>

Esta panóplia de testes podem ajudar imenso no diagnóstico correto da DM na adolescência, porém, estão ainda em fase de aprofundamento. Excetuando as escalas e questionários para diagnóstico, estes testes estão envoltos em grande dúvida devido aos falsos-positivos e falsos-negativos que apresentam, restando aguardar por um conhecimento mais aprofundado acerca dos mesmos.<sup>18</sup>

### 3. Tratamento

Os objetivos no tratamento da DM na adolescência passam por aliviar os sintomas decorrentes da patologia até à sua forma menos restritiva, de uma forma segura e efetiva ao mesmo tempo, diminuindo a probabilidade de recorrência desta patologia. São também objetivos o restabelecer da vida social e níveis académicos prévios à patologia, bem como o resolver algum problema criador e criado da DM. Como exemplos desses problemas apontam-se os distúrbios alimentares e o uso de substâncias criados após DM.<sup>18</sup>

Como heterogénea síndrome que é a DM, com as suas formas etiológicas e patológicas, torna-se patente a resposta variável ao tratamento da patologia. Como tal, a abordagem poderá ter várias frentes, daí a discriminação dos seguintes capítulos.<sup>2</sup> Todavia, para que se chegue ao tratamento é necessário primeiro o diagnóstico fiável, e só depois de analisar os prós e contras, escolher a abordagem ou abordagens ideais. Desta forma, verifica-se está sempre associado um problema logo à partida: a adesão à terapêutica, tanto farmacológica como não farmacológica.<sup>18</sup>

#### 3.1 Psicoterapia

Os fármacos antidepressivos são na maior parte das vezes a primeira linha de tratamento na depressão, apesar de aproximadamente um terço dos pacientes responderem a farmacoterapia e metade não experienciar sequer a redução de metade dos sintomas depressivos mesmo depois de 12 a 14 meses de tratamento.<sup>1</sup> Porém, sendo esta patologia multifatorial, a abordagem à patologia poderá ser realizada em diversas frentes, sendo a psicoterapia uma forma válida de a abordar. É ainda de salientar que existem vários tipos de psicoterapia à disposição.<sup>32</sup> Dentro dessa miríade de psicoterapias existentes, existem apenas evidências de dois tipos que tenham algum benefício na DM no adolescente: a terapia cognitivo-comportamental (CBT – “*cognitive-behavioral therapy*”) e a terapia interpessoal (IPT – “*interpersonal therapy*”).<sup>17</sup>

A CBT é a psicoterapia mais utilizada entre adolescentes com diagnóstico de DM e é sobre ela que recaem a maior parte dos estudos, especialmente os de comparação e/ou adição à farmacoterapia.<sup>1</sup> Esta ferramenta foca-se na identificação de distorções cognitivas do como o adolescente analisa o que o rodeia, como os outros o veem e como espera o futuro, distorções estas que podem conduzir a humores depressivos.<sup>33</sup> Consiste

em técnicas de ativação comportamental e métodos que provoquem o aumento de capacidade de lidar com o *stress* percebido, com a resolução de problemas, com a capacidade de comunicação para com os outros e, ainda tem a pretensão de regular o pensamento negativo.<sup>16</sup> Esta terapia mostrou ser tão importante que em Inglaterra a consideram primeira linha de tratamento no adolescente. Existem relatos de que quando a depressão é apenas leve a moderada esta terapia tem capacidade de a resolver, não havendo nestes casos sequer diferença entre a resposta a este tratamento ou ao tratamento farmacológico com fluoxetina.<sup>17,34</sup> Na DM esta terapia mostra grande efetividade mas já com associação à farmacologia, principalmente com fluoxetina, diminuindo o tempo de tratamento e a probabilidade de recidivas de DM no indivíduo.<sup>33</sup> No caso de DM recorrente o CBT é também considerado essencial em paralelo ao tratamento farmacológico, contribuindo mais facilmente para o alcançar dos objetivos definidos pelo clínico, aumentando também a adesão à terapêutica, não só farmacológica como também psicológica.<sup>1,2</sup>

A IPT foca-se em ajudar os indivíduos a diminuir os conflitos interpessoais através de uma melhor gestão da capacidade comunicativa com o outro, aumentando a capacidade de resolver problemas. Esta terapia é fundamentada pelo facto de a DM ser muitas vezes um reflexo de relações conflituosas entre família e semelhantes.<sup>33,35</sup> Apesar de haver grande controvérsia de opiniões, no que respeita à comparação de benefícios provenientes de IPT comparada com a CBT na faixa etária em discussão, verifica-se que a IPT é maioritariamente indicada a adolescentes que possuam grandes níveis de conflitos, especialmente com os progenitores.<sup>33</sup> Já contra placebo e em combinação com a farmacoterapia, não foram encontrados relatos científicos que apontassem um claro benefício.<sup>16</sup>

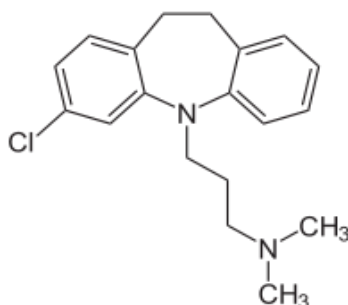
### 3.2 Farmacoterapia

Focando a hipótese monoaminérgica que explica o mecanismo fisiopatológico da DM, percebe-se que a mesma tem por alicerce basilar a diminuição das monoaminas na fenda sináptica. Percebe-se que este défice consegue ser colmatado de diversas formas, mas principalmente com: a inibição da sua recaptação, a inibição do metabolismo das monoaminas ou ainda, bloqueando o sinal inibitório pré-sináptico através dos auto e heteroreceptores.<sup>6-8,18</sup>

Em casos sujeitos à farmacoterapia da DM na adolescência verifica-se uma questão bastante pertinente que tem dado aso a discussão: a taxa de suicídio enquanto problema relacionado com o medicamento (PRM).<sup>6</sup> Existem estudos que relacionam o aumento da taxa de suicídio nesta faixa etária com o aumento do recurso a AD, nesta mesma população. Por outro lado, também se encontram artigos com estudos como a detecção destes fármacos. Detecção essa em corpos de adolescentes que colocaram termo à vida, tendo estes concluído que na amostra os níveis raramente se afastavam de zero. Percebe-se que são necessários estudos mais aprofundados com amostras maiores, um controlo mais apertado de variáveis, conseguindo-se dessa forma melhor avaliar o quociente risco-benefício correto. Muitos investigadores referem um grande risco associado a uma DM não tratada convenientemente, risco esse, maior que o suposto aumento da taxa de suicídio inflacionado pelos ADs.<sup>36-38</sup>

### 3.2.1 Inibidores da recaptação de noradrenalina

Os anos compreendidos entre 1950 e 1960 são apelidados como a “década de ouro” da psicofarmacologia, marcada por grandes descobertas farmacológicas, com o objetivo de tratar patologias do foro psíquico. Dentro destas descobertas encontra-se a de Häfliger e Schindler, que em 1951 sintetizaram a imipramina (representada na figura 3.1). Mais tarde verificou-se, não um sedativo e hipnótico como à partida se julgava, mas sim a sua utilidade em pacientes deprimidos.<sup>6,39</sup> A partir desta molécula desenvolveram-se outras estruturalmente semelhantes, também com propriedades comuns: a inibição da recaptação de noradrenalina. Estes também chamados, devido à já referenciada semelhança estrutural, de antidepressivos tricíclicos (ADT).<sup>6</sup>



**Figura 3.1** – Estrutura química da imipramina<sup>26</sup>

A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

Apesar de pertencentes à mesma classe, os ADTs variam entre si. Isto porque para além da afinidade que têm para os recetores de NA (ou NE), inibindo a recaptação deste neurotransmissor tal como esquematizado na figura 3.2, têm ainda a capacidade de inibir a recaptação de 5-HT, cada um na sua medida como evidenciado na tabela 3.1. <sup>6,18</sup>

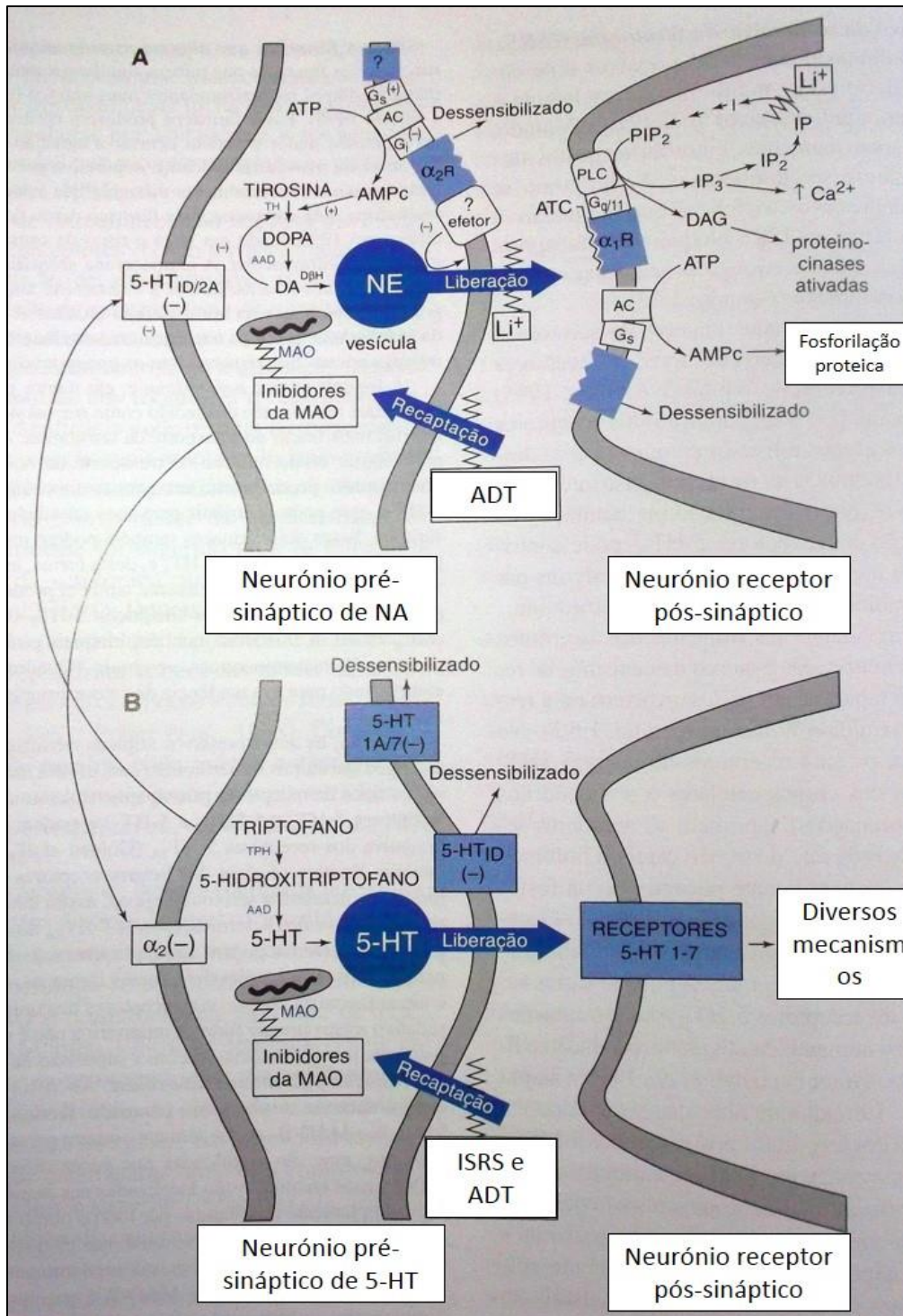


Figura 3.2 –Esquematização da sinapse onde os ADTs actuam <sup>adaptado 6</sup>

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

A NE, esquematizada na secção A da figura 3.2, depois da via biossintética que toma na sua génese, é libertada para a fenda sináptica pela fusão das vesículas onde se encontra contida com a membrana celular do neurónio, levando à sua exocitose mediada pelo  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>40</sup> Aí faz ligação com o neurónio pós-sináptico através dos recetores  $\alpha$  e  $\beta$  adrenérgicos. Os primeiros ativam a representada via da fosfolipase, C- $\text{G}_q$ - $\text{IP}_3$ , levando à ativação das proteinocinases e da alteração da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$ . Já os recetores  $\beta$ , através da adenilciclase (AC), também levam à continuidade do sinal neuronal através da via da fosforilação proteica, aquando do aumento da adenosina monofosfato ciclica (AMPC). A libertação de NE para a fenda sináptica é controlada em grande parte pelo autorreceptor  $\alpha_2$ , que ativado por ligando altera o fluxo de  $\text{Ca}^{2+}$  e a libertação de NE.<sup>6,7,41</sup> Já na secção B da mesma figura encontra-se representada a neurotransmissão mediada pela 5-HT, neurotransmissor este que depois de ser libertado para a fenda sináptica interage com uma grande diversidade de recetores pós-sinápticos de serotonina. Estes recetores que se dividem em 14 subtipos, associados a diversos mecanismos efetores, possuem uma panóplia de funções por eles mediados.<sup>6,7,9</sup> Em ambos os casos (A e B) ocorre recaptação do neurotransmissor por parte do neurónio pré-sináptico, o que levou à sua libertação. Esta recaptação dá-se maioritariamente por transporte ativo, sendo nesse mesmo transporte ativo que os ADTs atuam inibindo-o, se bem que com afinidades diferentes (tabela 3.1).<sup>6,18,41</sup>

A este tipo de fármaco estão associados alguns PRMs em comum. Um deles é a sua propensão a desencadear efeitos anticolinérgicos, efeitos esses que passam pela xerostomia, visão turva, obstipação, retenção urinária, agitação e confusão.<sup>3</sup> Esses efeitos variam também consoante o fármaco, tal como é descrito na tabela 3.1.<sup>18,42</sup>

**Tabela 3.1** – Afinidade e efeitos anticolinérgicos de cada um dos ADTs <sup>adaptado18</sup>

Fármaco	Antagonista do recetor de		Efeitos anticolinérgicos
	NA	5-HT	
Amitriptilina	++	++++	++++
Clomipramina	++	+++	++++
Doxepina	++	++	+++
Imipramina	+++	+++	+++
Desipramina	++++	+	++
Nortriptilina	+++	++	++

**Nota:** “++++” alta; “+++” moderada; “++” baixa; “+” muito baixa

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

Adicionalmente aos já descritos, estão associados aos ADTs efeitos como hipotensão ortostática, taquicardia, arritmias, hipertrofia prostática, glaucoma e aumento de peso.<sup>3,18,42,43</sup> Tendo em conta o seu grau de toxicidade em casos de hiperdosagem e todos os efeitos adversos causais, justifica-se o facto de este grupo de fármacos não constituir a primeira linha de tratamento perante um caso de DM em adolescente. Apesar de já terem sido utilizados no seu tratamento, os estudos indicam que existe pouco a nenhum benefício desta classe de fármacos na referida faixa etária.<sup>3,16</sup> Podem constituir uma alternativa viável se em tomas fracionadas e se essa mesma escolha recair por um ADT que apresente menor efeitos colinérgicos, como é o caso da desipramina ou da nortriptilina, porém não em populações especiais como a da adolescência.<sup>6</sup> Foram reportados casos de mortes súbitas nesta faixa etária aquando do tratamento farmacológico com ADTs, devendo-se realizar se necessária esta terapêutica, um eletrocardiograma para despiste de patologias impeditivas.<sup>3,18,42</sup>

### 3.2.2 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

Ao contrário dos fármacos descritos anteriormente, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) têm a capacidade de apenas inibirem a recaptção da 5-HT.<sup>7,41</sup> Agem portanto de forma semelhante aos ADT na parte em que partilham parte do seu mecanismo de ação esquematizado na figura 3.2, mas somente com afinidade para os recetores de 5-HT, ou seja, a secção B da dita figura. Têm a particularidade de ao estimular uma grande variedade de recetores pós-sinápticos provocar diversos efeitos a partir de vários mecanismos diferentes.<sup>6</sup>

Tal como está mencionado na mesma figura 3.2 ocorre a dessensibilização gradual dos autorrecetores neuronais, levando a que estes não inibam a libertação do neurotransmissor para a fenda sináptica, ocorrendo este fenómeno após as primeiras semanas do tratamento. No que respeita à sinapse mediada por 5-HT, nota-se uma hiporregulação também ela gradual de um dos 14 subtipos de recetores de 5-HT: os 5-HT<sub>2A</sub>. Continuam os restantes a mediar a transmissão serotoninérgica, melhorando não só o humor mas também a ansiedade.<sup>6,18,44</sup> Ocorrem ainda mudanças neuroanatômicas que potenciam a produção de BDNF, fator este neuroprotetor cuja baixa concentração está associada a episódios de DM.<sup>24,25,45</sup>

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

Especialmente nestes fármacos, por interagirem primeiramente com neurónios de serotonina, o BDNF mostra ter um papel crucial neuroprotetor, induzindo uma ação mais eficaz dos AD na DM na adolescência, tendo este mesmo efeito sido comprovado em dois fármacos desta classe: escitalopram e sertralina.<sup>24</sup>

Estes fármacos ao contrário dos ADTs, não são definidos por PRMs como efeitos anticolinérgicos, passando os efeitos adversos dos ISRS em maior parte pelos distúrbios de índole sexual e gastrointestinal, nomeadamente náuseas e vômitos. Havendo evidências que apontem para um comportamento similar à ansiedade no adulto, quando em adolescente é tratado a longo prazo com fluoxetina, percebe-se que esse comportamento é atenuável através do retorno à terapia com o mesmo fármaco.<sup>6,46</sup> Por isso mesmo é que se lhe atribui um valor superior enquanto linha de escolha de tratamento. Esses mesmos efeitos anticolinérgicos, estão associados ao término antecipado das melhoras cognitivas decorrentes da terapêutica antidepressiva, em grande parte devido à não adesão à terapêutica.<sup>47</sup> A adesão à terapêutica pode resultar da soma de vários fatores, como os custos e efeitos adversos associados ao fármaco, impossibilitando a eficácia do tratamento farmacológico.<sup>2</sup> Caso se verifiquem baixas taxas de adesão à terapêutica, é pertinente discutir com o doente a possibilidade de mudar para um outro AD, com um maior grau de tolerabilidade ou então uma diminuição da dose do AD a ser utilizado.<sup>5</sup>

No passado, de forma a encontrar uma solução farmacológica para a presente patologia no adolescente, extrapolava-se a resposta através do efeito em adulto. No entanto, nem sempre este raciocínio é válido devido às divergências biológicas destas duas faixas etárias, comportando-se o fármaco de forma distinta nos dois.<sup>46</sup> Posto isto, devido a estudos em adolescentes e a várias evidências clínicas, afirma-se que é pertencente a este grupo de fármacos, os ISRS, a primeira linha de tratamento ideal tanto nos vários estudos como pela aprovação por diversas agências: a fluoxetina, que apresenta um claro benefício sobre placebo.<sup>3,34,46,48,49</sup> Partilham ainda o pódio o escitalopram, citalopram e sertralina, com evidências de grande benefício na DM na adolescência.<sup>3,16</sup> Estas escolhas baseiam-se principalmente na experiência, evidenciando-se esta primeira linha de tratamento especialmente pela sua tolerabilidade e segurança, em oposição à própria eficácia, apesar de que não é de todo consensual o recurso a qualquer outro fármaco que não a fluoxetina.<sup>3</sup> Logo, como em vários estudos são os ISRS que apresentam menores efeitos adversos e maior grau de tolerabilidade, são estes fármacos

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

a frente de combate à DM na adolescência. <sup>2,42</sup> Fluvoxamina é também um fármaco que se mostrou bastante prescrito. Porém, esta prática não está associada a um uso exclusivamente *off-label*, mas sim a um importante fator, o das comorbilidades. Este fármaco tem indicação para a síndrome obsessivo-compulsivo, nesta faixa etária. <sup>33</sup>

Esta superioridade da fluoxetina quando comparada com os restantes fármacos da mesma classe, pode dever-se a vários fatores a ter em consideração, nomeadamente o melhor e mais cuidado desenho dos estudos nos quais ela desempenha o objetivo principal ou a sua evidente maior semi-vida (representada na tabela 3.2). Estando associada a um diminuto conjunto de efeitos adversos gerados, leva a uma maior tolerabilidade e consequente efetividade. <sup>18,33</sup> É de referir um aumento de antipsicóticos ou fenitoína no plasma quando tomados concomitantemente com fluoxetina. Também o índice internacional normalizado (INR – *International Normalised Ratio*) fica aumentado aquando da toma de varfarina com este ISRS em particular. <sup>3</sup>

**Tabela 3.2** – ISRS e suas propriedades farmacocinéticas <sup>adaptado de 18</sup>

Fármaco	Semi-vida	Pico da concentração plasmática (horas)	Biodisponibilidade (%)
Citalopram	33 horas	2-4	≥80
Escitalopram	27-32 horas	5	80
Fluoxetina	4-6 dias	4-8	95
Fluvoxamina	15-26 horas	2-8	53
Paroxetina	24-31 horas	5-7	N/D
Sertralina	27 horas	6-8	36

**Nota:** “N/D” informação não disponível

A paroxetina é uma molécula que está associada a vários estudos que a descrevem sem relevância quando comparada com placebo. Contudo, é de notar que alguns autores defendem a tese de que estes fármacos não são detentores de uma eficácia maior que o placebo. Deve-se pesar o apoio farmacológico no adolescente deprimido, apesar de esta opinião constituir uma minoria e ser controversa. Em última instância a própria patologia acarreta perigos maiores que os efeitos adversos da medicação de combate. <sup>34,50,51</sup> Também esta molécula beneficia quando o indivíduo apresenta maiores níveis de BDNF, potenciando a sua ação antidepressiva. <sup>24</sup> No caso de se estar perante um ISRS de reduzida

semi-vida, tal como a paroxetina e a fluvoxamina, há a necessidade de realizar uma descontinuação gradual, efetuando sucessivas diminuições de dosagem antes de abandonar por completo o tratamento. Este mecanismo previne a síndrome de descontinuação, síndrome essa que acarreta problemas como: tonturas, sonolência, fadiga, dor de cabeça, concentração reduzida, vertigens e náuseas.<sup>52,53</sup>

É de mencionar a evidência de que além da fluoxetina como monoterapia, verificou-se benefício para o doente, a associação deste fármaco com a CBT, isto porque não só como já referido, por aumentar a adesão a terapêutica, gera um maior número de remissões.<sup>34,54</sup> Todavia esta psicoterapia somente, sem associação à fluoxetina não apresentou benefício perante o fármaco. Este mesmo facto não se verifica com a sertralina que apresenta a mesma eficácia tanto em monoterapia como em conjunto com CBT.<sup>34</sup>

### 3.2.3 Inibidores da monoaminoxidase

A monoaminoxidase (MAO) é uma enzima que tem a responsabilidade de degradar aminas biogénicas como a DA, NA, e 5-HT, tal como se representa nas figuras 1.4 e 3.2.

Desta forma, degradando esses intermédios da sinapse, torna-se um bom alvo farmacológico para aumentar os neurotransmissores na fenda sináptica, o que segundo a teoria monoaminérgica da depressão pode ser utilizado no combate à DM.<sup>6,18</sup> Esta enzima apresenta duas isoformas: a MAO-A e a MAO-B. A primeira é a que está mais ligada ao tema da presente monografia, isto porque é esta que tem a responsabilidade de metabolizar a 5-HT e a NA. A segunda possui mais afinidade para outros substratos como é o caso da  $\beta$ -feniletilamina e da benzilamina. De salientar ainda que a DA não possui uma isoforma na qual tenha afinidade maioritária, sendo portanto degradada pelas duas.

18

Existem evidências de que nem todos os indivíduos apresentam MAOs com as mesmas características. Em parte deve-se à existência do polimorfismo MAOA-uVNTR, que leva a uma expressão maior da enzima MAO-A, contribuindo para um maior decréscimo dos níveis de neurotransmissores aquando da sinapse. Por inerência, este polimorfismo está associado não só a um comportamento antissocial, mas também a várias patologias como o distúrbio de défice de atenção e hiperatividade, ou mesmo a DM.<sup>55</sup>

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

Estes fármacos inibidores das MAO (IMAO) necessitam de atenção redobrada, uma vez que é necessário adaptar a dieta do doente para que este não ingira grandes quantidades de tiramina. Esta é degradada pelas MAOs presentes no intestino e fígado, pelo que ao inibirmos a sua ação irá ocorrer acumulação de tiramina no organismo, o que leva a uma possível subida da tensão arterial.<sup>8</sup>

No caso específico da moclobemida, os IMAOs apresentam um aumento rápido e estável no estado de alerta e vigilância e, incrementam ainda componentes cruciais da memória no adolescente. Este fármaco específico tem a capacidade de inibir reversivelmente a MAO, tendo portanto efeitos adversos menos graves, possuindo um maior grau de tolerabilidade.<sup>47</sup> No que concerne à fenelzina e outros IMAOs dessa geração, nenhum desses fármacos se liga reversivelmente à MAO, e não constituem uma escolha de primeira linha na DM no adolescente. Este facto deve-se não só à inibição prolongada em 2 semanas além do término da toma, decorrente do seu mecanismo de ação, mas também pelo facto de apresentarem grandes problemas relacionados com interações medicamentosas. O seu uso está normalmente a casos de depressão refratária, sendo aconselhável a prescrição só em casos em que o clínico se encontra bem familiarizado com a sua ação.<sup>6,52,56</sup>

### 3.2.4 Antidepressivos atípicos

Neste grupo encaixam-se diversas moléculas, não lhes sendo atribuível um grupo específico. Muitas dessas moléculas não podem ser agrupadas nem estruturalmente nem mecanisticamente.<sup>18</sup>

O bupropiom mostrou atividade ao melhorar a função cognitiva, ficando não só a memória mas também a capacidade de aprendizagem afetadas positivamente num episódio de DM.<sup>47</sup> Apesar de não existirem muitos estudos em adolescentes, este inibidor da recaptção de NA e DA pode constituir uma segunda ou terceira linha de tratamento. Verificou-se também uma menor incidência de náuseas, vômitos e dor de cabeça nos adolescentes tratados por este fármaco comparativamente aos ISRSs.<sup>7,30,42</sup> Tem sido importante e pertinente o seu uso quando existe défice de atenção e hiperactividade concomitante com DM na idade em estudo. Desta forma atacam-se ambas as patologias com uma só arma farmacológica, com redução dos sintomas de DM logo às duas semanas.

<sup>52</sup> Posto isto, encontram-se várias evidências de que esta molécula sem efeito na

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

recaptação de 5-HT deve ser a primeira a ser eleita, quando a escolha já não recai sobre os ISRSs. Devido não só à sua eficácia mas também à sua segurança e reduzidos efeitos adversos, o mesmo encontra-se apenas contraindicado a adolescentes que possuam historial de convulsões e de desordens alimentares.<sup>18,33,57</sup>

Tanto a nefazodona como a trazodona pertencem ao grupo das fenilpiperazinas devido à sua estrutura. Estas moléculas têm a capacidade de inibir os autorreceptores pré-sinápticos do subtipo 5-HT<sub>1</sub>, aumentando a libertação de 5-HT.<sup>6</sup> A nefazodona tem um grande problema associado, a hepatotoxicidade, daí o seu uso ter sido diminuído e substituído por trazodona.<sup>33</sup> Já esta, apesar da eficácia demonstrada em adultos, evidencia associação a priapismo e a impotência sexual permanente.<sup>6,18,33</sup>

A mirtazapina é um fármaco principalmente antagonista dos receptores  $\alpha$ -2 e 5-HT<sub>2C</sub>, razão pela qual aumenta tanto a neurotransmissão serotoninérgica como a noradrenérgica. Tendo o senão de antagonizar também os recetores H<sub>1</sub> da histamina, a este fármaco está associado uma forte componente sedativa própria do seu mecanismo de ação.<sup>7</sup> Sendo que a sua eficácia em adulto é contestada, não foram encontrados estudos na faixa etária a que se pretende a presente monografia.<sup>33</sup> Sendo este fármaco da categoria dos tetracíclicos e passível de sofrer uma extensa biotransformação a sua dose deverá ser ajustada tanto no doente hepático como no idoso.<sup>18</sup>

A venlafaxina apesar de não se mostrar com benefício superior ao placebo na população infantil mostrou efetividade no adolescente, que devido à sua semivida de 3 a 13 horas é maioritariamente comercializada em formulações farmacêuticas de libertação prolongada.<sup>58</sup> Esta molécula está associada a PRMs como suor excessivo, irritabilidade, disforia, insónia e aumento da pressão arterial diastólica, aumento este diretamente associado à dose.<sup>18,58</sup> É esta mesma particularidade que se evidencia maioritariamente aquando de uma alteração da medicação de ISRS para venlafaxina, notando-se o aumento da pressão, havendo benefício na terapêutica combinada com CBT aquando da troca.<sup>59</sup> Este fármaco está também associado a problemas graves que podem levar a uma descontinuação difícil, sendo eles: alucinações visuais e auditivas, disfunções sexuais, acatisia e zumbidos.<sup>18,58</sup> Todavia, tem uma propriedade a seu favor: fracas interações medicamentosas devido à baixa ligação às proteínas plasmáticas, tal como se evidencia na tabela 3.4.<sup>18</sup> Já com a duloxetina observam-se fundamentações limitadas dos efeitos nas capacidades cognitivas no doente de DM, mas é de reparar a sua influência no âmbito social e no prazer pela vida, facto que também se deverá às suas evidenciadas

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

propriedades analgésicas.<sup>47,60</sup> O seu mecanismo de ação, sendo de inibição da recaptação de 5-HT e NA, é partilhado com o fármaco anterior, a venlafaxina.<sup>18,47</sup> Apesar de o primeiramente descrito estar mais associado a efeitos adversos como sedação e desmaios, o segundo apresenta menor probabilidade de apresenta-los, mas em contrapartida encontra-se associado à propensão para desencadear hipotensão ortostática.<sup>18</sup>

A reboxetina constitui um fármaco cuja ação passa por inibir a recaptação neuronal de NA, no qual se verificou aumento da ação com o uso concomitante de fármacos inibidores específicos da ciclooxigenase 2, mostrando uma vez mais a associação da DM com os processos inflamatórios.<sup>61</sup>

Ainda recente no mercado é a vortioxetina, uma molécula que com afinidade tanto para os recetores de recaptação de 5-HT como para os de NE, ainda não mostra evidência de ter sido testada em adolescentes, se bem que os efeitos adversos se aproximam do esperado perante ADTs no adulto.<sup>47,62</sup> Além dos efeitos antidepressivos que mecanisticamente resultam no aumento de 5-HT, NA e DA na fenda sináptica, este fármaco tem mostrado não só melhorias na velocidade de processamento cognitivo, mas também aumento nas capacidades de atenção e memória.<sup>47</sup>

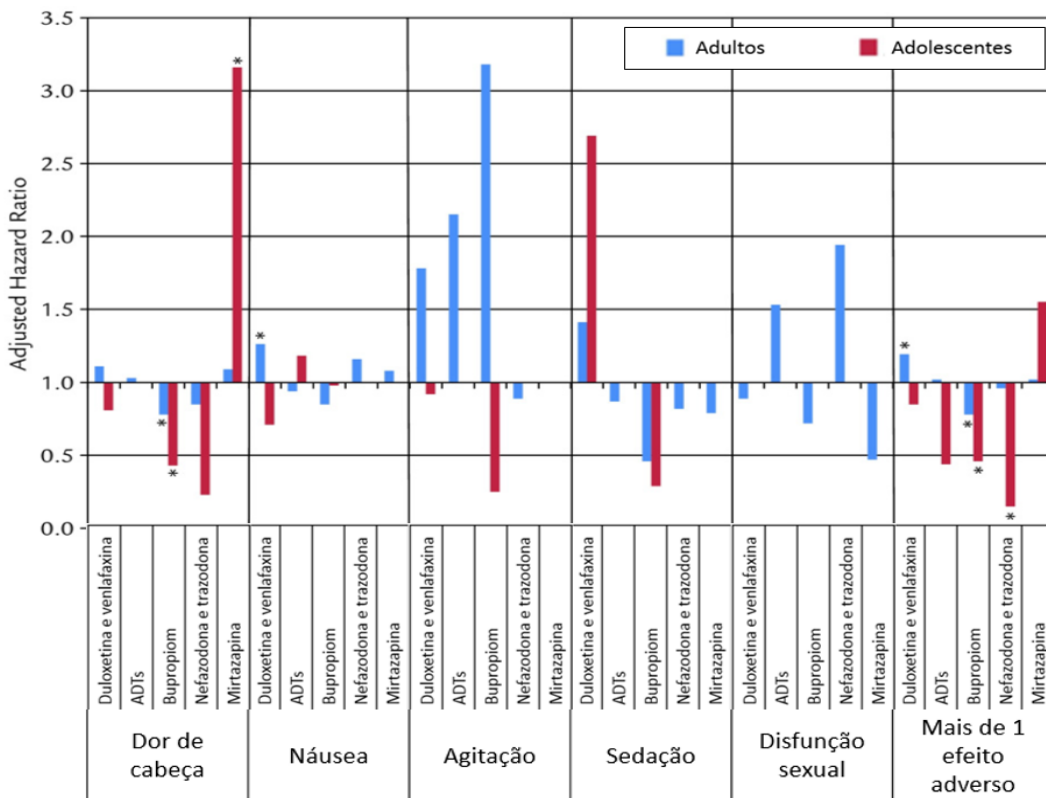
A vilazodona é uma outra molécula que mostra capacidade seletiva e potente para inibir a recaptação de 5-HT, destacando-se dos ISRS pelo facto de ser agonista parcial do recetor 5-HT<sub>1A</sub>, um autorrecetor somatodendrítico.<sup>14</sup>

Uma nova aposta de fármaco tem por inspiração a molécula final representada na figura 1.4, a melatonina, isto porque a agomelatina é agonista dos recetores de melatonina e antagonista dos recetores 5-HT<sub>2C</sub>. Sabendo que a melatonina é libertada aquando do início do sono potenciada pela redução da luz, compreende-se o papel desta nova aposta farmacológica no tratamento de distúrbios do sono, tendo também sido estudado o seu papel no défice de atenção e hiperatividade bem como na DM. Todavia, tendo dado provas de eficácia em adultos, bem como do bom perfil de segurança e tolerabilidade, ainda não deu provas de que apresenta uma alternativa com o risco-benefício favorável também em população como a adolescente.<sup>63-65</sup>

### 3.2.5 Diferenças na abordagem contrastantes com o adulto

Seria interessante a aposta no desenvolvimento de fármacos que exercessem efeitos moderados e não tão extremos como os inibidores da recaptação de neurotransmissores. Desta forma não se teriam efeitos adversos tão grosseiros. Um exemplo de fraca seletividade são as drogas como o *ecstasy* que, inibindo a recaptação de todos os compostos representados na figura 1.1, provocam efeitos nefastos ao organismo humano. <sup>41</sup> Posto isto, é necessário rever as várias alternativas na hora de tratar a DM no adolescente e não pensar que este se comportará como um adulto. <sup>16</sup>

Ao invés do que sucede nos adultos, apesar da razão não estar completamente desvendada, verifica-se que os ADTs não têm grande importância na fase da adolescência, sendo apontados por alguns autores como irrelevantes e sem pertinência clínica para uso nessa tenra faixa etária. <sup>17</sup> Estes fármacos são apontados como de uso cauteloso, isto porque são-lhes atribuídos uma maior gravidade de efeitos adversos e toxicidade em caso de sobredosagem. <sup>37</sup> Contudo, não é só nestes fármacos que difere a resposta e incidência de efeitos adversos. Na figura 3.3 é ilustrado isso mesmo, uma discrepância bastante grande entre classes e entre estas duas faixas etárias distintas. <sup>42</sup>



**Figura 3.3** – Contraste de efeitos adversos por classe comparativamente aos ISRSs tanto no adulto como no adolescente <sup>adaptado de 42</sup>

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

Tendo em conta que nos estudos efetuados não se encontraram diferenças significativas no potenciado risco de suicídio entre os diferentes fármacos da classe dos ISRSs, bem como entre estes e os ADTs, encontra-se aqui uma possível solução.<sup>37</sup> A solução partirá pela utilização de um fármaco dessa classe menos associada a efeitos adversos graves, não potenciadores de um abandono voluntário da terapêutica e consequente eficácia de tratamento da patologia: os ISRSs.<sup>34</sup>

Apesar de já terem sido utilizados em adolescentes os ADTs, mostrado pouco a nenhum interesse, foram substituídos por fármacos ISRSs, nomeadamente a fluoxetina, o citalopram e a sertralina.<sup>16</sup> Os ISRSs constituem então a primeira linha no ataque à DM, mais especificamente a fluoxetina, como descrito por vários autores.<sup>33,52,56,66-68</sup> Os estudos mais recentes que tenham por alvo esta faixa etária, apresentam não só este fármaco como o ideal mas também a sua associação com CBT que auxilia o doente a manter a adesão à terapêutica e, a consequente melhora da sintomatologia associada à DM, nomeadamente a ideação suicida.<sup>69,70</sup>

Quando se verifica necessidade de substituição de fármaco, a opção mais indicada é a substituição por um outro ISRS, sendo que só posteriormente se deve renegar a esta classe e optar por uma outra classe farmacológica.<sup>16,33</sup> Verificou-se pertinência no uso de bupropiom no défice de atenção e hiperatividade e, ainda quando existe fadiga residual decorrente da DM.<sup>33</sup> Independentemente da arma farmacológica que se escolha, o tratamento deverá iniciar-se com a dosagem mais baixa possível, adaptando a abordagem à medida da resposta do doente à terapêutica, não menosprezando os efeitos adversos que podem e são causa maioritária da não adesão à terapêutica e à consequente ineficácia farmacoterapêutica.<sup>16</sup>

O uso *off-label*, constituindo o uso de um determinado fármaco numa população ou patologia para o qual não se encontra aprovado, pode surgir de várias formas: fundamentação por investigações recentes ou prática clínica. Tem bastante relevância clínica, pois é apresentado como estando associado entre 50% a 75% da prescrição na DM no adolescente.<sup>57,71</sup> Esta importante ferramenta que é a prescrição *off-label* acarreta várias responsabilidades para o clínico. Este tem que informar não só o paciente como a família dos riscos e benefícios associados à escolha da terapêutica. Deve ainda haver um cuidado redobrado no que constitui o acompanhamento deste doente, devendo este esforço ser coordenado para garantir a segurança do mesmo.<sup>58,66,71</sup>

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

De extrema relevância referir o facto de que a dose nesta população não pode ser a mesma extrapolando do tratamento no adulto, tendo que ser ajustada à realidade em causa, tal como se apresenta descrito na tabela 3.3.<sup>52</sup>

**Tabela 3.3** – Doses adaptadas ao adolescente adaptado de 18,52

Fármaco	Dose diária (mg)	ISRS
Fluoxetina	5 – 60	X
Escitalopram	5 – 20	X
Citalopram	5 – 40	X
Paroxetina	5 – 40	X
Sertralina	25 – 200	X
Fluvoxamina	12.5 – 300	X
Bupropiom	37.5 – 400	
Venlafaxina	37.5 – 225	
Mirtazapina	15 – 45	
Duloxetina	20 – 60	

### 3.2.6 Resposta variável ao fármaco

Sendo a DM uma síndrome heterogénea no que respeita aos sintomas que apresenta, nas formas como progride ou de onde resulta, percebe-se que esta heterogeneidade contribui para uma resposta também ela heterogénea ao tratamento.<sup>2</sup> Essa heterogeneidade leva a algumas questões, nomeadamente a forma como se comporta o fármaco no organismo, mais propriamente como é metabolizado. Dependendo do genótipo do doente este irá metabolizar mais rápida ou lentamente o fármaco. A capacidade de se conseguir averiguar os responsáveis pela metabolização do fármaco pode fornecer uma outra informação bastante útil: as interações medicamentosas. Tudo isto mostra o quão pertinente é a informação constante na tabela 3.4.<sup>18</sup>

Existem também outras particularidades que podem ser responsáveis pela alteração da resposta do fármaco, nomeadamente os polimorfismos nos recetores para a recaptação do neurotransmissor, a alteração das MAO ou até mesmo a alteração dos níveis de BDNF circulantes.<sup>21,72,73</sup> Esse BDNF que mostrou já grande capacidade neuroprotetora, revelou estar também relacionado com uma resposta mais eficaz ao

## A abordagem farmacoterapêutica da depressão na adolescência

fármaco quando esses níveis estão mais aumentados, ao passo que quando diminuídos apresenta-se uma maior probabilidade de estarmos perante um caso de DM.

**Tabela 3.4** – Citocromos responsáveis pela metabolização de ADs <sup>adaptado de 18</sup>

Fármaco	Citocromo P450			
	1A2	2C	2D6	3A4
<b>Fluoxetina</b>	0	++	++++	++
<b>Escitalopram</b>	0	0	+	0
<b>Citalopram</b>	0	0	+	0
<b>Paroxetina</b>	0	0	++++	0
<b>Sertralina</b>	0	++	+	+
<b>Fluvoxamina</b>	++++	++	0	+++
<b>Bupropiom</b>	0	0	+	0
<b>Venlafaxina</b>	0	0	0/+	0
<b>Mirtazapina</b>	0	0	0	0
<b>Nefazodona</b>	0	0	0	++++

**Nota:** “++++” alta; “+++” moderada; “++” baixa; “+” muito baixa; “0” nenhuma

A gravidade clínica do caso, a existência de comorbilidades, bem como o conflito familiar mostraram ser fatores que levam à resistência à classe de primeira linha de fármacos. Por isso mesmo e pelos problemas que acarreta, a DM na adolescência deveria ser objeto de tratamento por parte de clínicos especialistas. <sup>33</sup>

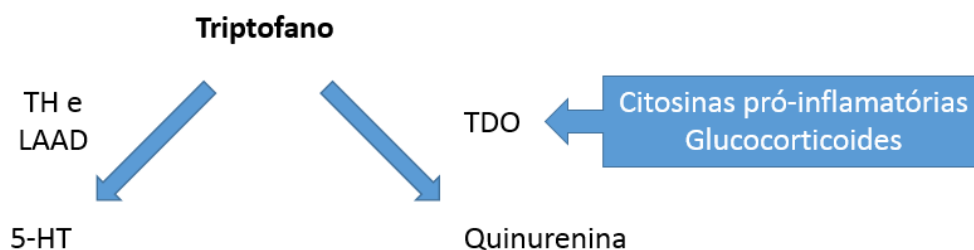
### 3.3 Outras medidas

A primeira linha de tratamento para a DM na adolescência é claramente farmacológica, porém tem-se notado um crescimento do recurso a terapias alternativas, fugindo ao fármaco e ao estigma social a ele associado, caso disso é o hipericão (*St. John's wort*). Esta planta possui diversas interações farmacológicas já descritas com fármacos de uso comum, seja por infusão ou por extrato, o que evidencia que o recurso a esta

abordagem não é completamente seguro nem inócua, devendo ser recomendado por um clínico ciente dos riscos que acarreta. <sup>18</sup>

Apesar de já se utilizar a terapia electroconvulsiva há mais de 70 anos, o seu mecanismo de ação continua bastante infundamentado, especialmente na faixa etária da adolescência em patologias como a DM. Esta terapia mostrou efeitos nos adolescentes similares aos adultos, apesar da perda momentânea da memória a curto prazo, com evidências de 57% de remissão dos sintomas associados à DM no adolescente. São necessários mais estudos no adolescente para avaliar melhor o risco e o benefício. <sup>74,75</sup>

Também os sinais pró-inflamatórios mostram ter o seu papel na DM, isto porque como já foi referido anteriormente estão aumentados nestes casos. <sup>76</sup> É apresentado como mecanismo fisiopatológico a capacidade que as citosinas pró-inflamatórias e os glucocorticoides têm em ativar o triptofano 2,3-dioxigenase, levando à produção da neurotóxica quinurenina. Esta via compete com a via da biossíntese de 5-HT devido ao precursor comum, o triptofano, tal como representado na figura 3.4. Tal facto suscita interesse na farmacoterapia da DM através de fármacos anti-inflamatórios, pois diminuindo a síntese do composto neurotóxico levariam ao incremento da 5-HT endógena. <sup>6,8</sup>



**Figura 3.4** – Biossíntese de quinurenina endógena <sup>adaptado de 6,8</sup>

**Nota:** “TH” Triptofano hidroxilase; “LAAD” L-aminoácido aromático descarboxilase; “TDO” Triptofano 2,3-dioxigenase

Em adição à miríade de abordagens possíveis, seria importante que nesta faixa etária se apostasse no aumento da autoestima, também através do exercício físico. O mesmo parece estar catalogado não só como fator protetor mas também como potenciador dos efeitos farmacológicos. <sup>77</sup>

#### 4. Implicações futuras

Ocorrendo a administração de ADs com a cura da DM na adolescência em vista, estando este segmento associado a adaptação neuronal e vendo que esse tratamento pode durar anos nalguns casos, facilmente se percebe que este tratamento pode dramaticamente influenciar a função neurobiológica na vida futura.<sup>46</sup>

A implicação futura mais notória é a recorrência de DM aquando adulto, sendo que num estudo prospetivo avaliou-se uma recorrência de 20% nos 2 anos seguintes ao término do primeiro episódio, e 40% nos 4 anos seguintes.<sup>20,23,78,79</sup> De notar ainda uma pequena mas ainda relevante percentagem de 8% desses adolescentes que experimentam a DM que não são conduzidos a uma remissão completa da sintomatologia.<sup>23</sup>

Além da recorrência de depressão a DM na adolescência está associada a maior prevalência de diversas patologias e problemas que afetam a homeostasia do adulto, nomeadamente: a ansiedade, fator de risco para muitas outras patologias; enxaquecas; distúrbios alimentares; abuso de substâncias, com especial foco para álcool e tabaco.<sup>16,20,23,78-80</sup> Esta patologia está prospectivamente associada a uma maior prevalência de suicídio, este também com uma forte componente da recorrência da DM e da ansiedade.<sup>16,80</sup> No âmbito da sociedade percecionou-se uma taxa de abandono escolar na ordem dos 40%, bem como uma prevalência de gravidez precoce.<sup>16,23</sup> De notar ainda as alusões a diversos problemas da ordem social, familiar e de desemprego, bem como uma não definida e controversa maior prevalência de distúrbios obsessivo-compulsivos e psicoses.<sup>16,80</sup>

Desta forma verifica-se que o adolescente, tendo muito a aprender acerca dele próprio e do que o rodeia, ao interromper prolongada e/ou repetidamente essa aprendizagem, está mais propenso a sérias consequências que podem durar uma vida.<sup>52</sup>

## 5. Papel do farmacêutico

### 5.1 Prevenir

Segundo a OMS, só no espaço europeu, tendo em conta os gastos diretos e indiretos com patologias do humor e ansiedade na população em geral, gastam-se 170 bilhões de euros todos os anos e ainda assim 50 % dos casos de DM não são tratados.<sup>81</sup> Percebe-se que se torna pertinente quando existem estudos que já em 2004 apontavam gastos somente diretos, ou seja, com os cuidados, fármacos e hospitalizações, na ordem dos 42 bilhões de euros exclusivamente em 28 países da Europa.<sup>41</sup> Apesar do impacto que a depressão pode ter, é mais importante a detecção precoce da mesma e dos sinais que nos indicam o encaminhamento para o estado patológico do que o encaminhamento para eventuais especialistas. Neste caso os prestadores de saúde primários têm um papel preponderante no encaminhamento para um tratamento de primeira linha.<sup>3</sup>

Posto isto, o farmacêutico enquanto prestador primário de saúde e gestor do medicamento, tem um papel deveras importante na redução deste gasto financeiros e do tormento que afeta não só o adolescente mas também de quem o rodeia. Através da intervenção junto de pais, professores e educadores poderá desempenhar uma função crucial no alerta para uma patologia que também “dói”. Alertando os intervenientes para este problema, estes poderão reportar a um clínico especializado efetuando o rastreio, para que se o diagnóstico se confirmar será precocemente intervencionado o doente, repercutindo um tratamento mais eficaz da patologia. Isto porque apesar de existirem tratamentos eficazes para a DM, menos de metade dos afetados por esta patologia recebem estes tratamentos. Os impedimentos para o alcançar da solução passam muitas vezes por falta de recursos, de treino por parte dos profissionais de saúde ou até o estigma que existe perante as doenças do foro mental. Um outro problema existente é o facto de até em países desenvolvidos passa pelo diagnóstico incorreto, pois existem tanto casos de falsos-positivos como de falsos-negativos, levando a doentes que deveria estar sob terapêutica AD e outros que o estão sem necessidade evidente.<sup>3,14</sup>

O farmacêutico deve incentivar o adolescente a uma prática regular de exercício físico e a uma dieta equilibrada onde os ácidos gordos ómega 3 não devem ser descurados, isto com um grande potencial para uma boa saúde mental. Devendo reforçar estes mesmos cuidados perante os pais e professores também.<sup>76</sup>

## 5.2 Tratar

Aquando do tratamento há muito ainda a fazer junto ao paciente, podendo passar por: um acompanhamento de consulta farmacêutica mais apertada, percebendo assim a adesão à terapêutica que define o doente; a monitorização do estado do doente, em termos de ideação suicida, especialmente no início do tratamento ou aquando de alteração da dose prescrita; resolução de alguns efeitos secundários que possam advir da medicação, tal como a xerostomia associada aos ADT.<sup>82</sup> Como forma de agilizar e tornar mais fácil o tratamento, o farmacêutico deve também esclarecer a família no que consiste a patologia, incentivar à solução de problemas elucidando a existência de terapias familiares ou de grupo, lidar com as comorbilidades se existirem, e ainda colaborar com escolas e outras instituições pertinentes. Deve ainda incentivar ao exercício físico, a uma dieta equilibrada, a um sono tranquilo e repousante e à gestão de ansiedade e fatores que a despoletem.<sup>79</sup>

Sendo que o tratamento não é o mesmo que com o adulto e que a prescrição de ADs se encontra em ascensão o farmacêutico tem que estar alerta para problemas diferentes, como a labilidade emocional e a irritabilidade, sintomas estes que constituem a maior razão para que a DM seja diagnosticada em número inferior ao real no adolescente.<sup>20,79,83</sup> Apesar de tudo a DM é mais subestimada em adolescentes rapazes, porém a frequência de DM é maior em raparigas que em rapazes.<sup>20</sup>

## 6. Conclusão

À semelhança de outros estudos percebe-se a pertinência da combinação da psicoterapia e da farmacoterapia em DM em adolescentes, contrastando com um diagnóstico de fase inicial onde a patologia ainda não está bem instalada, no qual se conseguirá reverter a situação com recurso a psicoterapia somente.<sup>36</sup>

Quando o tratamento psicoterapêutico não funciona sozinho há que recorrer também a farmacoterapia, começando por um ISRS, primeiramente a fluoxetina.<sup>56,67,69,84</sup> Fármaco este cujas ações são complexas e ainda se necessita mais informação, para responder sem dúvidas ou controvérsia aos efeitos a curto e longo prazo.<sup>46</sup> Só depois se parte para a terapia com ADTs e IMAOs, que raramente são utilizados, mesmo por clínicos especialistas na psiquiatria desta faixa etária, devido a efeitos adversos e toxicidade elevadas, especialmente em overdose.<sup>52</sup>

Apesar do circuito neuronal onde se baseia a DM ser o mesmo em adulto ou adolescente, este circuito está em constante maturação nesse segmento etário, o que alerta para um tratamento mais cauteloso.<sup>20</sup> Um foco de interesse de onde poderão advir informações cruciais e pertinentes à farmacoterapia é o facto de o BDNF ser um moderador na resposta de ADs, potenciando uma resposta farmacologicamente mais positiva.<sup>24</sup> De ter atenção a todo e qualquer mecanismo que nos ajude a prever ou potenciar uma resposta mais positiva e eficaz ao tratamento da DM no adolescente, isto porque esta potencia variados problemas de forma prospetiva no adulto, indo desde uma maior propensão a recorrência de DM até ao incremento da probabilidade de desemprego, passando por uma maior taxa de abandono escolar.<sup>16,23</sup>

O farmacêutico tem um papel ativo na redução deste problema de saúde pública envolvendo tanto a comunidade escolar, como os membros da família do doente ou possível doente, no tratamento e prevenção deste flagelo que ameaça ser o maior responsável pela incapacidade num futuro não muito longínquo.<sup>85</sup>

## 7. Bibliografia

1. Wiles, N. *et al.* Cognitive behavioural therapy as an adjunct to pharmacotherapy for primary care based patients with treatment resistant depression: results of the CoBaIT randomised controlled trial. *Lancet* **381**, 375–384 (2013).
2. Craighead, W. E. & Dunlop, B. W. Combination psychotherapy and antidepressant medication treatment for depression: for whom, when, and how. *Annu. Rev. Psychol.* **65**, 267–300 (2014).
3. WHO. WHO | Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. at <[http://www.who.int/mental\\_health/management/psychotropic/en/](http://www.who.int/mental_health/management/psychotropic/en/)>
4. Steinert, C., Hofmann, M., Kruse, J. & Leichsenring, F. Relapse rates after psychotherapy for depression - stable long-term effects? A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **168C**, 107–118 (2014).
5. WHO | Adolescent health. WHO (2014). at <[http://www.who.int/topics/adolescent\\_health/en/](http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/)>
6. Brunton, L. L., Chabner, B. A. & Knollmann, B. C. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (2010).
7. Elhwuegi, A. S. Central monoamines and their role in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **28**, 435–51 (2004).
8. Massart, R., Mongeau, R. & Lanfumey, L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **367**, 2485–94 (2012).
9. Gardner, A. & Boles, R. G. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 730–43 (2011).
10. Seeley, R., Stephens, T. & Tate, P. *Anatomia e Fisiologia*. 725 – 727 (2003).
11. Grossman, L. *et al.* Characterization of behavioral and endocrine effects of LSD on zebrafish. *Behav. Brain Res.* **214**, 277–84 (2010).
12. Matveychuk, D. *et al.* Elevation of rat brain tyrosine levels by phenelzine is mediated by its active metabolite  $\beta$ -phenylethylidenehydrazine. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **53**, 67–73 (2014).
13. Nemoda, Z., Szekely, A. & Sasvari-Szekely, M. Psychopathological aspects of dopaminergic gene polymorphisms in adolescence and young adulthood. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **35**, 1665–86 (2011).
14. Kupfer, D. J., Frank, E. & Phillips, M. L. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* **379**, 1045–1055 (2012).

15. Tanielian, T. *et al.* Improving Treatment Seeking Among Adolescents with Depression: Understanding Readiness for Treatment. *J. Adolesc. Heal.* **45**, 490–498 (2009).
16. Clark, M. S., Jansen, K. L. & Cloy, J. A. Treatment of childhood and adolescent depression. *Am. Fam. Physician* **86**, 442–8 (2012).
17. Maughan, B., Collishaw, S. & Stringaris, A. Depression in childhood and adolescence. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **22**, 35–40 (2013).
18. Dipro, J. *et al.* *Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach.* 569 – 580 (2008).
19. Juvonen, J. & Graham, S. Bullying in schools: the power of bullies and the plight of victims. *Annu. Rev. Psychol.* **65**, 159–85 (2014).
20. Romeo, R. D., McCormick, C. M. & Green, M. R. From the stressed adolescent to the anxious and depressed adult: Investigations in rodent models. *Neuroscience* **249**, 242–257 (2013).
21. Stone, L. B., McGeary, J. E., Palmer, R. H. C. & Gibb, B. E. Identifying genetic predictors of depression risk: 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms are associated with rumination and co-rumination in adolescents. *Front. Genet.* **4**, 246 (2013).
22. Ganguly, S. *et al.* Patient Health Questionnaire-9 as an Effective Tool for Screening of Depression Among Indian Adolescents. *J. Adolesc. Heal.* **52**, 546–551 (2013).
23. Melvin, G. A. *et al.* What happens to depressed adolescents? A follow-up study into early adulthood. *J. Affect. Disord.* **151**, 298–305 (2013).
24. Wolkowitz, O. M. *et al.* Serum BDNF levels before treatment predict SSRI response in depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 1623–30 (2011).
25. Pallavi, P. *et al.* Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J. Affect. Disord.* **150**, 415–23 (2013).
26. Réus, G. Z. *et al.* Imipramine reverses alterations in cytokines and BDNF levels induced by maternal deprivation in adult rats. *Behav. Brain Res.* **242**, 40–6 (2013).
27. Miller, G. E. & Cole, S. W. Clustering of depression and inflammation in adolescents previously exposed to childhood adversity. *Biol. Psychiatry* **72**, 34–40 (2012).
28. Ho, T. C. *et al.* Altered cerebral perfusion in executive, affective, and motor networks during adolescent depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **52**, 1076–1091.e2 (2013).

29. Starkweather, A. R. *et al.* Depressive symptoms and cytokine levels in Serum and Tumor Tissue in patients with an Astrocytoma: a pilot study. *BMC Res. Notes* **7**, 423 (2014).
30. Andersen, S. L. & Teicher, M. H. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. *Trends Neurosci.* **31**, 183–91 (2008).
31. Vulser, H. *et al.* 2177 – Neuroanatomical changes associated with subthreshold depression in adolescents. *Eur. Psychiatry* **28**, 1 (2013).
32. Spirito, A., Esposito-Smythers, C., Wolff, J. & Uhl, K. Cognitive-behavioral therapy for adolescent depression and suicidality. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* **20**, 191–204 (2011).
33. Maalouf, F. T. & Brent, D. a. Child and adolescent depression intervention overview: what works, for whom and how well? *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* **21**, 299–312, viii (2012).
34. Usala, T., Clavenna, A., Zuddas, A. & Bonati, M. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **18**, 62–73 (2008).
35. Tanofsky-Kraff, M. *et al.* A pilot study of interpersonal psychotherapy for preventing excess weight gain in adolescent girls at-risk for obesity. *Int. J. Eat. Disord.* **43**, 701–6 (2010).
36. Friedman, R. A. & Leon, A. C. Expanding the Black Box — Depression, Antidepressants, and the Risk of Suicide. *N. Engl. J. Med.* **356**, 2343–2346 (2007).
37. Wijlaars, L. P. M. M., Nazareth, I., Whitaker, H. J., Evans, S. J. W. & Petersen, I. Suicide-related events in young people following prescription of SSRIs and other antidepressants: a self-controlled case series analysis. *BMJ Open* **3**, e003247 (2013).
38. Rihmer, Z. & Gonda, X. Pharmacological prevention of suicide in patients with major mood disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **37**, 2398–403 (2013).
39. Undurraga, J., Tondo, L., Schalkwijk, S., Vieta, E. & Baldessarini, R. J. Re-analysis of the earliest controlled trials of imipramine. *J. Affect. Disord.* **147**, 451–4 (2013).
40. Wang, H. *et al.* Structural basis for action by diverse antidepressants on biogenic amine transporters. *Nature* **503**, 141–5 (2013).
41. Kiss, J. P. Theory of active antidepressants: a nonsynaptic approach to the treatment of depression. *Neurochem. Int.* **52**, 34–9 (2008).

42. Anderson, H. D., Pace, W. D., Libby, A. M., West, D. R. & Valuck, R. J. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin. Ther.* **34**, 113–23 (2012).
43. Hazell, P., O’Connell, D., Heathcote, D. & Henry, D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. *Cochrane database Syst. Rev.* CD002317 (2002). doi:10.1002/14651858.CD002317
44. Brown, J., O’ Brien, P. M. S., Marjoribanks, J. & Wyatt, K. Selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual syndrome. *Cochrane database Syst. Rev.* CD001396 (2009). doi:10.1002/14651858.CD001396.pub2
45. Hellweg, R., Ziegenhorn, A., Heuser, I. & Deuschle, M. Serum concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in depressed patients before and after antidepressant treatment. *Pharmacopsychiatry* **41**, 66–71 (2008).
46. Iñiguez, S. D., Warren, B. L. & Bolaños-Guzmán, C. A. Short- and Long-Term Functional Consequences of Fluoxetine Exposure During Adolescence in Male Rats. *Biol. Psychiatry* **67**, 1057–1066 (2010).
47. Baune, B. T. & Renger, L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression - A systematic review. *Psychiatry Res.* **219**, 25–50 (2014).
48. Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., Cox, G. R., Simmons, M. B. & Merry, S. N. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane database Syst. Rev.* **11**, CD004851 (2012).
49. Tsapakis, E. M., Soldani, F., Tondo, L. & Baldessarini, R. J. Efficacy of antidepressants in juvenile depression: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **193**, 10–7 (2008).
50. Bridge, J. A. *et al.* Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* **297**, 1683–96 (2007).
51. Gibbons, R. D., Hur, K., Bhaumik, D. K. & Mann, J. J. The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am. J. Psychiatry* **163**, 1898–904 (2006).
52. Smiga, S. M. & Elliott, G. R. Psychopharmacology of depression in children and adolescents. *Pediatr. Clin. North Am.* **58**, 155–71, xi (2011).
53. Bhatia, S. K. & Bhatia, S. C. Childhood and adolescent depression. *Am. Fam. Physician* **75**, 73–80 (2007).
54. Stevanovic, D., Tadic, I. & Knez, R. Are antidepressants effective in quality of life improvement among children and adolescents? A systematic review. *CNS Spectr.* **19**, 134–41 (2014).

55. Priess-Groben, H. A. & Hyde, J. S. 5-HTTLPR X stress in adolescent depression: moderation by MAOA and gender. *J. Abnorm. Child Psychol.* **41**, 281–94 (2013).
56. Markowitz, S. & Cuellar, A. Antidepressants and youth: healing or harmful? *Soc. Sci. Med.* **64**, 2138–51 (2007).
57. Ma, J., Lee, K.-V. & Stafford, R. S. Depression treatment during outpatient visits by U.S. children and adolescents. *J. Adolesc. Health* **37**, 434–42 (2005).
58. Hosenbocus, S. & Chahal, R. SSRIs and SNRIs: A review of the Discontinuation Syndrome in Children and Adolescents. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **20**, 60–7 (2011).
59. Brent, D. *et al.* Switching to another SSRI or to venlafaxine with or without cognitive behavioral therapy for adolescents with SSRI-resistant depression: the TORDIA randomized controlled trial. *JAMA* **299**, 901–13 (2008).
60. Prakash, A. *et al.* An open-label safety and pharmacokinetics study of duloxetine in pediatric patients with major depression. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **22**, 48–55 (2012).
61. McNamara, R. K. & Lotrich, F. E. Elevated immune-inflammatory signaling in mood disorders: a new therapeutic target? *Expert Rev. Neurother.* **12**, 1143–61 (2012).
62. Jain, R., Mahableshwarkar, A. R., Jacobsen, P. L., Chen, Y. & Thase, M. E. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **16**, 313–21 (2013).
63. Jhanjee, A., Bhatia, M. S., Srivastava, S. & Kumar, P. Agomelatine : A New Antidepressant with a Novel Mechanism of Action. **13**, (2010).
64. Goodwin, G. M., Emsley, R., Rembry, S. & Rouillon, F. Agomelatine prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* **70**, 1128–37 (2009).
65. Olié, J. P. & Kasper, S. Efficacy of agomelatine, a MT1/MT2 receptor agonist with 5-HT<sub>2C</sub> antagonistic properties, in major depressive disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **10**, 661–73 (2007).
66. Dell, M. L. Child and adolescent depression: psychotherapeutic, ethical, and related nonpharmacologic considerations for general psychiatrists and others who prescribe. *Psychiatr. Clin. North Am.* **35**, 181–201 (2012).
67. Sims, B. E., Nottelmann, E., Koretz, D., Pearson, J. L. & Garber, J. Depression in Children and Adolescents. *Am. J. Prev. Med.* **31**, 104–125 (2006).

68. Ryan, N. D. Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet* **366**, 933–940 (2005).
69. Wemakor, A., Casson, K. & Dolk, H. Prevalence and sociodemographic patterns of antidepressant use among women of reproductive age: A prescription database study. *J. Affect. Disord.* **167**, 299–305 (2014).
70. Kurian, B. T. *et al.* Effect of regulatory warnings on antidepressant prescribing for children and adolescents. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **161**, 690–6 (2007).
71. Lee, E. *et al.* Off-label prescribing patterns of antidepressants in children and adolescents. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **21**, 137–44 (2012).
72. Brown, G. W. & Harris, T. O. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J. Affect. Disord.* **111**, 1–12 (2008).
73. Lau, J. Y. F. *et al.* BDNF gene polymorphism (Val66Met) predicts amygdala and anterior hippocampus responses to emotional faces in anxious and depressed adolescents. *Neuroimage* **53**, 952–61 (2010).
74. Perrin, J. S. *et al.* Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 5464–8 (2012).
75. Bloch, Y., Levcovitch, Y., Bloch, A. M., Mendlovic, S. & Ratzoni, G. Electroconvulsive therapy in adolescents: similarities to and differences from adults. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **40**, 1332–6 (2001).
76. Rosenblat, J. D., Cha, D. S., Mansur, R. B. & McIntyre, R. S. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **53C**, 23–34 (2014).
77. Monshouwer, K. *et al.* Identifying target groups for the prevention of depression in early adolescence: The TRAILS study. *J. Affect. Disord.* **138**, 287–294 (2012).
78. Naicker, K., Galambos, N. L., Zeng, Y., Senthilselvan, A. & Colman, I. Social, Demographic, and Health Outcomes in the 10 Years Following Adolescent Depression. *J. Adolesc. Heal.* **52**, 533–538 (2013).
79. Thapar, A., Collishaw, S., Pine, D. S. & Thapar, A. K. Depression in adolescence. *Lancet* **379**, 1056–1067 (2012).
80. Fernando, K. *et al.* Childhood-, teenage-, and adult-onset depression: diagnostic and individual characteristics in a clinical sample. *Compr. Psychiatry* **52**, 623–629 (2011).
81. Impact of economic crises on mental health. at <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/publications/2011/impact-of-economic-crises-on-mental-health>

82. Cheung, A. H., Emslie, G. J. & Mayes, T. L. The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ* **174**, 193–200 (2006).
83. Murray, M. L., de Vries, C. S. & Wong, I. C. K. A drug utilisation study of antidepressants in children and adolescents using the General Practice Research Database. *Arch. Dis. Child.* **89**, 1098–102 (2004).
84. Forbes, E. E. *et al.* Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* **166**, 64–73 (2009).
85. Jaycox, L. H. *et al.* Impact of teen depression on academic, social, and physical functioning. *Pediatrics* **124**, e596–605 (2009).

## Anexo 1

“Beck Depression Inventory for Primary Care”<sup>16</sup>

### Patient Self-Evaluation

Name: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

This questionnaire consists of seven groups of statements. Read each group carefully, then circle the number next to the statement that best describes how you have felt during the past two weeks, including today. If several statements in the same group seem to apply equally well, choose the one with the highest number next to it.

#### 1. Sadness

- 0 I do not feel sad.
- 1 I feel sad much of the time.
- 2 I am sad all the time.
- 3 I am so sad or unhappy I can't stand it.

#### 2. Pessimism

- 0 I am not discouraged about my future.
- 1 I am more discouraged about my future than I used to be.
- 2 I do not expect things to work out for me.
- 3 I feel that my future is hopeless and will only get worse.

#### 3. Past failure

- 0 I do not feel like a failure.
- 1 I have failed more than I should have.
- 2 As I look back, I see a lot of failure.
- 3 I feel that I am a total failure as a person.

#### 4. Self-dislike

- 0 I feel the same about myself as I always have.
- 1 I have lost confidence in myself.
- 2 I am disappointed in myself.
- 3 I dislike myself.

#### 5. Self-criticalness

- 0 I don't criticize or blame myself more than usual.
- 1 I am more critical of myself than I used to be.
- 2 I criticize myself for all of my faults.
- 3 I blame myself for everything bad that happens.

#### 6. Suicidal thoughts or wishes

- 0 I don't have any thoughts of killing myself.
- 1 I have thoughts of killing myself, but I would not carry them out.
- 2 I would like to kill myself.
- 3 I would kill myself if I had the chance.

#### 7. Loss of interest

- 0 I have not lost interest in other people or activities.
- 1 I am less interested in other people or things than before.
- 2 I have lost most of my interest in other people or things.
- 3 It's hard to get interested in anything.

Total score: \_\_\_\_\_

NOTE: 0 to 3 points = minimal symptoms of depression; 4 to 6 points = mild symptoms; 7 to 9 = moderate symptoms; 10 to 21 = severe symptoms. A high score alone does not indicate that a patient has a depressive disorder, but it does indicate that a more detailed evaluation should be performed. Physicians should review item 6 in particular, because it concerns suicidal ideation.<sup>18</sup>