

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS NO TRATAMENTO DE
TRANSTORNO DE ANSIEDADE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES

Kamila Martins Holanda

Trabalho de Conclusão do Curso
de Farmácia-Bioquímica da
Faculdade de Ciências
Farmacêuticas da Universidade de
São Paulo.

Orientador(a): Prof.(a). Dra. Ligia Ferreira Gomes

Co-orientador(a): Ms. Sandra Cristina Brassica

São Paulo

2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Sandra e Ubiratan, por terem me ensinado a caminhar, por acreditarem em mim, e por terem se mantido presentes, mesmo que de longe, ao longo de toda minha formação.

À minha irmã, Karen, por ser exemplo de dedicação e inteligência.

Ao Guilherme, por ter se mantido ao meu lado me incentivando.

Aos meus avós, Rosa, Carlos, Toinha e Joaquim (em memória), por serem exemplos de coragem e por sempre torcerem por mim.

Aos meus padrinhos, Andreia e Xixiro, e ao meu tio Theo por sempre estarem dispostos a me ajudar e pela torcida.

À minha tia Flor, por ser sempre tão atenciosa e acreditar tanto em mim.

Às minhas amigas, por todo o apoio e momentos compartilhados ao longo desses anos. Vocês tornaram tudo mais leve e possível.

À professora Lígia Gomes e à mestre Sandra Brassica, por terem me guiado na elaboração deste trabalho e por serem exemplos de farmacêuticas.

À todos que contribuíram e torceram por mim ao longo dos últimos anos.

Muito obrigada!

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS	4
3. MATERIAIS E MÉTODOS	4
4. RESULTADOS	5
5. DISCUSSÃO	24
6. CONCLUSÃO	28
7. BIBLIOGRAFIA	29
8. ANEXOS	35

LISTA DE ABREVIATURAS

DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
ISRS	Inibidores Seletivos De Recaptação De Serotonina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ISRN	Inibidor Seletivo de Recaptação de Noradrenalina
SNC	Sistema Nervoso Central
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
CEP	Comitê De Ética Em Pesquisa
IFM	Indústrias Farmacêuticas Multinacionais
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo

RESUMO

HOLANDA, KM. **Uso *off label* de medicamentos no tratamento de Transtorno de Ansiedade em crianças e adolescentes.** 2020. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: *off label*, crianças, ansiedade, medicamentos.

INTRODUÇÃO: Transtornos de ansiedade acometem crianças e adolescentes afetando a qualidade de vida e causando prejuízos. Devem ser tratados para que não progridam para a vida adulta. Quando o tratamento farmacológico é necessário, a prescrição *off label* é a única alternativa, porque não há medicamentos com garantia de segurança e eficácia aprovados para o tratamento dessa população. **OBJETIVO:** Identificar medidas tomadas para tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes, discutir o uso de medicamentos *off label* e os riscos envolvidos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** O método de pesquisa utilizado foi revisão bibliográfica narrativa qualitativa utilizando Pubmed, Elsevier, LILACS e Scielo como bases de dados. Inicialmente, foram considerados os termos “*Anxiety*”, “*Child*” e “*off label*” e artigos publicados nos últimos 10 anos. Também foram consultados conteúdos disponibilizados por agências regulatórias como ANVISA, FDA e EMA. Pesquisas complementares ao tema *off label* foram realizadas por meio das mesmas bases de dados utilizando unitermos sem restrição de data de publicação. **RESULTADOS:** Em crianças e adolescentes, a Terapia Cognitivo-comportamental (TCC) com psicoeducação, registro de pensamentos disfuncionais e dessensibilização sistemática é o tratamento mais seguro e comprovadamente eficaz para transtorno de ansiedade. Para pacientes com sintomas classificados como moderados ou graves, é recomendada a inclusão da farmacoterapia. Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são fármacos de primeira linha no tratamento dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes, com eficácia demonstrada por meio de ensaios clínicos randomizados e efeitos adversos melhor tolerados do que os observados com antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos, também utilizados na prática clínica. Por mais que os ISRS sejam recomendados na prática clínica, dada a sua eficácia, eles não possuem indicação aprovada pelas agências regulatórias para tratamento de transtorno de ansiedade na população estudada, caracterizando o uso *off label*. Esses medicamentos estão relacionados a uma maior taxa de pensamentos suicidas nesta faixa etária, tornando-se uma preocupação já que não existe um protocolo que garanta a segurança do tratamento. **CONCLUSÃO:** Após o diagnóstico do transtorno de ansiedade, o tratamento deve ser iniciado com TCC e a farmacoterapia só deve ser iniciada se quando a TCC não for suficiente para melhorar o quadro ansioso. O uso *off label* se mostra como única opção de tratamento farmacoterapêutico, visto que não há tratamento aprovado para transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes. As empresas detentoras dos registros, os profissionais de saúde e as agências regulatórias devem juntar esforços no desenvolvimento de protocolos terapêuticos seguros e eficazes para essa população.

1. INTRODUÇÃO

Transtorno de ansiedade, de acordo com a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), são caracterizados pelo medo e ansiedade em excesso que ocorrem de maneira persistente. Em 2016, o transtorno de ansiedade foi identificado como o transtorno mental mais diagnosticado em crianças e adolescentes mundialmente (BENNETT et al., 2016).

Os transtornos de ansiedade são categorizados da seguinte maneira: transtorno de ansiedade de separação, mutismo seletivo, fobia específica, transtorno de ansiedade social, transtorno de pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade induzido por substância/ medicamento, transtorno de ansiedade devido a outra condição médica, outro transtorno de ansiedade especificado e transtorno de ansiedade não especificado.

O tratamento de primeira escolha para crianças e adolescentes é a terapia cognitivo-comportamental (TCC) (KODISH et al, 2011), que envolve psicoeducação, identificação de pensamentos e crenças, reestruturação cognitiva e intervenções que buscam a prevenção da resposta ao estímulo (OLIVEIRA, 2011). Em casos em que a criança ou o adolescente não responde à TCC, a terapia farmacológica se apresenta como segunda opção.

Tratando-se da terapia farmacológica, a primeira linha de tratamento é composta pelos medicamentos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), pois nove ensaios clínicos randomizados demonstraram uma eficácia superior ao placebo (BENNETT et al., 2016), além de acarretar em menor quantidade de efeitos adversos quando comparado aos benzodiazepínicos ou antidepressivos tricíclicos (RYNN *et al.*, 2011). No Brasil, Estados Unidos e Reino Unido, não há aprovação do uso de ISRS para tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes, resultando em uso *off label*.

O termo *off label* descreve o uso de medicamentos de maneira diferente daquela descrita na bula aprovada pela agência regulatória ou o uso de produtos não aprovados pela agência regulatória. São exemplos de uso díspar do previsto na bula a indicação terapêutica diferente da aprovada pela ANVISA, a administração de diferente posologia, a escolha de via de administração não usual ou a indicação

para faixa etária diferente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). A aprovação de um novo medicamento no Brasil ou uma nova indicação terapêutica é regulamentada pela RDC Nº 200, de 26 de dezembro de 2017, que visa garantir a segurança, a qualidade e a eficácia dos medicamentos e tem como requisito a presença de relatórios de ensaios não clínicos e ensaios clínicos de fases I, II e III para cada indicação terapêutica no momento da submissão.

Existem grandes obstáculos para a condução de um ensaio clínico utilizando crianças e adolescentes como alvo de estudo, visto que é uma população extremamente vulnerável (JOSEPH et al., 2015) fazendo com que apenas 0,24% dos ensaios clínicos cadastrados no Brasil entre 1994 e 2014 envolvessem crianças (Vieira et al., 2017). Sabendo que crianças e adolescentes diferem fisiologicamente de adultos não é possível realizar extrapolação de dados obtidos em ensaios clínicos realizados apenas em adultos (KEARNS et al., 2003).

2. OBJETIVO(S)

Este trabalho possui como objetivo esclarecer o uso de medicamentos *off label* para o tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes e os riscos envolvidos, compilando os estudos já realizados. Além disso, também objetiva identificar quais são as principais medidas tomadas atualmente para o tratamento de transtorno de ansiedade.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Como método de pesquisa, escolheu-se realizar uma revisão bibliográfica narrativa qualitativa. Foram consultadas as seguintes bases de dados como fonte de informação: Pubmed (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), Elsevier (Embase), LILACS (Informação em Saúde da América Latina e Caribe) e Scielo (*Scientific Eletronic Library Online*).

Os artigos analisados estavam no formato de texto completo, disponíveis para alunos da Universidade de São Paulo (USP) por meio do Sistema Integrado de Bibliotecas (SIBiUSP). Inicialmente, utilizou-se pesquisa avançada considerando os seguintes termos: “*Anxiety*”, “*Child*” e “*off label*”. Foram realizadas buscas

considerando os mesmos termos em língua portuguesa. Os artigos foram escolhidos considerando data de publicação nos últimos 10 anos e como idioma o inglês, português ou espanhol.

Foram considerados conteúdos disponibilizados pelo Ministério da Saúde, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pelo *Food and Drug Administration* e *European Medicines Agency*. Excluíram-se artigos que apenas citavam ansiedade como efeito adverso de medicamentos ou que abordavam outros transtornos mentais que não se enquadraram na categoria “Transtorno de Ansiedade”, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o DSM-V. Para informações sobre medicamentos, as respectivas bulas profissionais foram consultadas.

Pesquisas a fim de complementar informações sobre os assuntos discutidos foram realizadas por meio dessas bases de dados utilizando unitermos sem restrição de data, visto que são assuntos consolidados e não se relacionam estritamente ao uso *off label*.

4. RESULTADOS

4.1. TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Transtornos de ansiedade estão descritos no DSM-V como transtornos com característica de medo e ansiedade em excesso que ocorrem de maneira persistente. Em 2015 foi estimado que cerca de 3,6% da população mundial possui algum tipo de transtorno de ansiedade, o que representa cerca de 264 milhões de pessoas (WHO, 2017), sendo que 10% da população de crianças e adolescentes apresentará pelo menos um episódio de Transtorno de Ansiedade nesta fase da vida (ASBAHR, 2004).

Na figura 1 é possível visualizar a prevalência de transtorno de ansiedade globalmente, sendo que a proporção foi padronizada por idade e a prevalência foi obtida com base em dados médicos, epidemiológicos, pesquisas de modelagem de meta-regressão (IHME, 2017).

pensamentos intensamente voltados a um cenário mais trágico do que a realidade. A letra C está relacionada ao modo como o paciente enfrenta a situação (do inglês *Coping*), geralmente voltada para estratégias de evasão da tal situação reconhecida como perigo. Como não há uma realidade com zero situação desafiadora, o paciente tende a voltar para o estado de alarme, tornando a ansiedade persistente (BYSTRITSKY et al, 2013).

O diagnóstico dos transtornos de ansiedade encontra desafios, pois esses transtornos geralmente estão presentes em pacientes que já são acometidos por outras comorbidades como, por exemplo, depressão, e, além disso, é comum o paciente desenvolver diferentes transtornos mentais ao longo da vida. Ainda não existe um fator etiológico definido para o desenvolvimento dos transtornos de ansiedade. (BYSTRITSKY et al, 2013).

Em relação aos circuitos cerebrais envolvidos, a amígdala representa papel essencial nos transtornos de ansiedade, pois, devido à sua função de preparar o indivíduo para o perigo, ela pode ocasionar exacerbação da sensação de medo. Após receber a informação de perigo, a amígdala fornece essa informação à substância cinzenta periaquedutal, ao estriado e ao hipotálamo, que são responsáveis pela conexão com os sistemas nervoso autônomo, endócrino e esquelético. Em contrapartida, o córtex pré-frontal é responsável pelo controle emocional, inibindo a ativação da amígdala e, assim, a sensação de medo. Em indivíduos com transtorno de ansiedade, há indícios da falta de equilíbrio nesse sistema (LUZ et al, 2013).

Os transtornos de ansiedade se diferenciam de acordo com a intensidade do medo ou da ansiedade, bem como pelos motivos que desencadeiam o aparecimento dos sintomas. Segundo o DSM-V os transtornos podem ser categorizados da seguinte maneira, tanto em adultos quanto em crianças:

4.1.1. Transtorno de Ansiedade de Separação

A principal característica apresentada pelo paciente que recebe esse diagnóstico é o medo ou ansiedade em excesso em situações de distanciamento do lar ou de pessoas consideradas emocionalmente importantes, os pensamentos

tendem ao cenário de abandono. Além disso, as crianças que apresentam transtorno de ansiedade de separação possuem dificuldade de dormirem sozinhas em seus quartos, se recusam a ir para a escola e costumam ter pesadelos, além de apresentarem sintomas como dor de cabeça, náuseas e vômitos associados. Essa situação deve persistir por pelo menos 4 semanas, em crianças e adolescentes, para que seja feito o diagnóstico. Foi verificado que existem fatores de risco ambientais, como uma situação estressante envolvendo distanciamento e genéticos, com herdabilidade estimada em 73% (DSM-V, 2013). A prevalência em 2014, dessa categoria de transtorno foi estimada em 7,6% em pacientes pediátricos nos Estados Unidos (BATTAGLIA, 2015).

4.1.2. Mutismo Seletivo

Os pacientes que apresentam mutismo seletivo possuem dificuldade em sustentar uma conversa em uma interação social. É um quadro que geralmente acomete crianças menores de 5 anos de idade, caracterizado por timidez em excesso, afastamento social, além da ansiedade. Crianças com mutismo seletivo tendem a ter decaimento do desempenho escolar, já que não conseguem se comunicar e expor seus aprendizados para avaliação dos professores. É considerado um transtorno raro.

Existe dificuldade em diferenciar o mutismo seletivo de transtornos de comunicação, de fala ou autismo, mas para diferenciar se deve focar na situação em que ocorre, já que o mutismo seletivo se destaca com a incapacidade de fala em momentos de interação social apenas fora do lar (DSM-V, 2013).

4.1.3. Fobia Específica

As fobias específicas estão envolvidas com a sensação de medo e ansiedade relacionadas a um objeto particular ou situação específica, de modo recorrente. Essa fobia pode ser estratificada de acordo com o estímulo, por exemplo, animal (aranha), ambiente natural (tempestades) ou situacional (locais fechados). O paciente tende a evitar a situação e só é categorizado como transtorno quando causa sofrimento e prejuízo na vida social do paciente.

O início da fobia ocorre comumente no início da infância e é marcado por um trauma relacionado ao estímulo. Como sintoma, as crianças geralmente apresentam choro excessivo e esquívamento (DSM-V, 2013).

4.1.4. Transtorno de Ansiedade Social

Também denominado Fobia Social, este transtorno é marcado pelo medo ou ansiedade em relação a uma situação de exposição social, sendo que o principal motivo de apreensão é a possibilidade da avaliação negativa por outras pessoas, podendo ser marcado por um trauma. Em crianças, é marcado por choro e pelo hábito de se esconder em situações sociais. É comum que, pelo menos uma vez na vida, o indivíduo apresente ansiedade ou medo de falar em público, mas se não há prejuízo social ou profissional, não deve ser tratado como transtorno (DSM-V, 2013).

4.1.5. Transtorno de Pânico

O ataque de pânico recorrente evidencia a presença deste transtorno, sendo marcado pelo medo abrupto de maneira intensa que se desenvolve em poucos minutos. O indivíduo deve apresentar no mínimo quatro dos seguintes sintomas em conjunto: palpitações, sudorese, tremor, falta de ar, sensação de asfixia, dor torácica, náusea, tontura, calafrio, anestesia, desrealização e medo de morte. Além do ataque de pânico, o paciente pode apresentar ansiedade relacionada às consequências do ataque ou mudança de hábitos, de modo a tentar evitar uma nova ocorrência do episódio.

Nos países latino americanos, em 2013, a prevalência de transtorno de pânico era de cerca de 0,1 a 0,8%, sendo que a prevalência antes de 14 anos estava relacionada a uma taxa de 0,4%, considerada baixa (DSM-V, 2013).

4.1.6. Agorafobia

A principal característica deste transtorno é o medo ou ansiedade desproporcional que ocorre após exposição a uma situação do cotidiano, como uso de transporte público, levando ao desencadeamento de pensamentos de catástrofe e sintomas de pânico. Como resultado, o paciente tende a evitar essas situações, o

que pode levar ao confinamento e prejuízo social e profissional. A agorafobia tem maior incidência no fim da adolescência (DSM-V, 2013).

4.1.7. Transtorno de Ansiedade Generalizada

Preocupação em excesso e de difícil controle que ocorre na maior parte dos dias durante um período mínimo de seis meses. Acompanha sintomas como angústia, inquietação, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e perturbações do sono. A preocupação está comumente relacionada às atividades da rotina pessoal ou profissional para adultos, enquanto para crianças está relacionada ao desempenho, tanto na escola quanto frente aos pais. A prevalência nos Estados Unidos, em 2013, foi estimada em 0,4 a 3,6% para transtorno de ansiedade generalizada com duração pelo menos 12 meses e a idade média para início é por volta de 30 anos.

O que o diferencia do Transtorno de Ansiedade Social é que a preocupação ocorre independentemente de o indivíduo estar sendo avaliado por determinada atitude ou desempenho (DSM-V, 2013).

4.1.8. Transtorno de Ansiedade Induzido por Substância/ Medicamento

Após o uso de uma substância, como drogas ilícitas, ou medicamento, o indivíduo apresenta sintomas de pânico ou ansiedade que causam sofrimento excessivo e prejuízo social. Os sintomas devem desaparecer após o término da utilização da substância. É considerado raro, apresentando uma prevalência de 0,002% na população mundial. Para o diagnóstico são considerados os sintomas clínicos característicos da intoxicação pela determinada substância e são realizados testes toxicológicos, com o intuito de verificar a concentração da substância (DSM-V, 2013).

4.1.9. Transtorno de Ansiedade Devido a Outra Condição Médica

Ocorre como consequência de outra condição médica e é caracterizado por ataques de pânico ou ansiedade que são persistentes e causam prejuízo social. O transtorno pode estar relacionado às doenças endócrinas (por exemplo,

hipotireoidismo), cardiovasculares (por exemplo, arritmias) ou neurológicas (como transtornos convulsivos), que ocorrem antes do início dos sintomas de ansiedade substância (DSM-V, 2013).

4.1.10. Outro Transtorno de Ansiedade Especificado

O paciente apresenta sintomas de transtornos de ansiedade, mas esses sintomas não são suficientes para categorizá-lo em um dos transtornos de ansiedades já descritos, embora cause prejuízo para a vida do paciente. Inclui ataques com sintomas limitados, ansiedade generalizada que não ocorre todos os dias e ataque de nervos (DMS-IV, 2013).

4.1.11. Transtorno de Ansiedade Não Especificado

Esta categoria é utilizada quando o paciente tem prejuízo no convívio social e exame clínico não é capaz de estabelecer relação dos sintomas apresentados com qualquer outro transtorno de ansiedade (DSM-V, 2013).

Um estudo realizado pelo PROTAIA (*Anxiety Disorders Program for Child and Adolescent Psychiatry*), em Porto Alegre – Rio Grande do Sul, analisou crianças e adolescentes de 6 escolas, totalizando 2457 estudantes. Dentro da amostra, 138 pacientes foram diagnosticados com transtornos de ansiedade, sendo em sua maioria transtorno de ansiedade generalizada, seguido de transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade de separação (SALUM et al., 2011).

4.2. TRATAMENTO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Transtorno de ansiedade foi identificado como o transtorno mental mais diagnosticado em crianças e adolescentes mundialmente no ano de 2016 (BENNETT et al., 2016). Neste mesmo ano, foi estimado que 7,1% das crianças de 3 a 17 anos nascidas nos Estados Unidos apresentavam sintomas de transtorno de ansiedade, segundo *The National Survey of Children's Health* (NSCH).

É recomendado pela Associação Brasileira de Psiquiatria que seja ofertado pelo médico um tratamento englobando terapia, intervenções ambientais e

medicação. Para pacientes com sintomas considerados leves, a Terapia Cognitiva Comportamental basta, pois apresenta resultados efetivos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada, do transtorno de pânico e do transtorno de ansiedade social, demonstrando diminuição dos níveis de prejuízo relacionado aos transtornos (KODISH et al, 2011) (LEVITAN et al., 2011).

A Terapia Cognitiva Comportamental pode ser realizada individualmente ou em grupo (LEVITAN et al., 2011) e é composta, dentre outras abordagens, por sessões de psicoeducação onde se aborda o diagnóstico, utilizando o modelo ABC, e as atividades que serão propostas, técnicas de gerenciamento de reações somáticas (relaxamento e respiração), registro de pensamentos disfuncionais para posterior enfrentamento e dessensibilização sistemática onde o paciente é exposto a situações de estresse de forma guiada de maneira a reduzir o medo (WEHRY et al., 2015).

De acordo com o *overview* realizado por Bennett, et al. (2016) relacionado ao tratamento de crianças e adolescentes, seis revisões mostraram que a TCC é mais efetiva do que a utilização de nenhuma psicoterapia, sendo que uma das revisões especificou uma redução de 3,27% a 7,85% dos diagnósticos de transtorno de ansiedade. Para pacientes com sintomas classificados como moderados ou graves, é recomendada TCC em conjunto com farmacoterapia, indicando-se o uso principalmente de fármacos ISRS. A estratégia de tratamento deve ser acordada com o paciente ou com os responsáveis, buscando aderência e a realização de visitas regulares ao médico para monitoramento de efeitos adversos e possíveis ajustes de dose (KODISH et al, 2011).

Em relação à farmacoterapia, o *overview* realizado por Bennett, et al. (2016) aponta 9 ensaios clínicos randomizados envolvendo ISRS (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina) e ISRN (venfelaxina e duloxetina) que demonstraram eficácia duas vezes maior no tratamento quando comparados ao grupo que recebeu placebo. Entre os fármacos abordados, a venfelaxina se mostrou menos eficaz que fluvoxamina e paroxetina devido, isso se deve ao fato de ser menos tolerada e possuir menor eficácia (BENNETT et al., 2016).

Os ISRS são considerados os fármacos de primeira linha no tratamento dos transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes (KODISH et al, 2011), pois causam menos efeitos adversos quando comparado a outras classes (RYNN *et al.*, 2011). Não foram encontradas referências aos transtornos de ansiedade nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas disponibilizados pelo Ministério da Saúde, embora o estado de Santa Catarina, por meio do Protocolo da Rede de Atenção Psicossocial (2015) também considere os ISRS a primeira linha de tratamento para Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos podem ser prescritos para tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes, entretanto, não existe evidência suficiente que suportem sua efetividade e aprovação regulatória para o tratamento (STRAWN et al., 2018) (WANG et al., 2017).

Os antidepressivos tricíclicos, como Imipramina e Clomipramina ainda apresentam resultados inconsistentes relacionados a eficácia e segurança no tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes (RYNN *et al.*, 2011) e devido aos seus efeitos adversos que incluem constipação, boca seca e sedação não são bem tolerados, sendo indicados apenas em caso de intolerância aos ISRS (KODISH et al, 2011). Além disso, estão relacionados a um maior risco de toxicidade fatal e overdose (STRAWN et al., 2018).

Segundo Kodish et al (2011), o uso pediátrico de benzodiazepínicos não é respaldado por estudos a longo prazo que demonstrem a eficácia e segurança do uso em crianças. Em 1992 foi realizado um ensaio clínico utilizando Alprazolam no tratamento de 30 crianças e adolescentes com diagnóstico de Transtorno de Ansiedade Generalizada e não houve diminuição estatisticamente significativa em termos de impressões clínicas. Em 1994, um ensaio clínico semelhante foi realizado utilizando Clonazepam como terapia farmacológica incluindo 15 crianças e adolescentes, onde foi observada uma melhora nos sintomas ansiosos, entretanto, não foi estatisticamente suficiente para afirmar um benefício relacionado ao placebo (STRAWN et al., 2018).

O uso de benzodiazepínicos está relacionado à depressão do SNC, causando, entre outros efeitos, sonolência, cefaleia, depressão e irritabilidade. Em

estudos pós comercialização, foram relatados puberdade precoce incompleta em crianças.

No que se refere aos ISRS, fármacos considerados de primeira linha (KODISH et al, 2011), as bulas dos medicamentos referência foram consultadas a fim de verificar a indicação aprovada no Brasil, conforme ANVISA, Estados Unidos, conforme FDA e Reino Unido, conforme EMA:

Quadro 1: Aprovação de medicamentos para tratamento de transtorno de ansiedade em criança e adolescentes.

	CLORIDRATO DE FLUOXETINA			MALEATO DE FLUVOXAMINA		
	Brasil (ANVISA)	EUA (FDA)	Reino Unido (EMA)	Brasil (ANVISA)	EUA (FDA)	Reino Unido (EMA)
É indicado para algum transtorno de ansiedade?	Sem indicação para transtorno de ansiedade.	Indicado para transtorno de pânico, com ou sem agorafobia.	Sem indicação para transtorno de ansiedade.	Sem indicação para transtorno de ansiedade.	Sem indicação para transtorno de ansiedade.	Sem indicação para transtorno de ansiedade.
É recomendado o uso pediátrico para tratamento de transtorno de ansiedade?	A segurança e a eficácia em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas.	Não há indicação pediátrica para tratamento de transtorno de ansiedade. Segurança e eficácia comprovadas apenas para pacientes maiores de 8 anos com depressão maior e maiores de 7 anos com transtorno obsessivo compulsivo.	Não há indicação pediátrica para tratamento de transtorno de ansiedade. Segurança e eficácia comprovadas apenas para pacientes maiores de 8 anos com depressão maior.	Não há indicação pediátrica para tratamento de transtorno de ansiedade. Segurança e eficácia comprovadas apenas para pacientes maiores de 8 anos com TOC.	Não há indicação pediátrica para tratamento de transtorno de ansiedade. Segurança e eficácia comprovadas apenas para pacientes maiores de 8 anos com TOC.	Não há indicação pediátrica para tratamento de transtorno de ansiedade. Segurança e eficácia comprovadas apenas para pacientes maiores de 8 anos com TOC.

	CLORIDRATO DE PAROXETINA			CLORIDRATO DE SERTRALINA		
	Brasil (ANVISA)	EUA (FDA)	Reino Unido (EMA)	Brasil (ANVISA)	EUA (FDA)	Reino Unido (EMA)
É indicado para algum transtorno de ansiedade?	Indicado para tratamento de transtorno de pânico, com ou sem agorafobia, transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade generalizada.	Indicado para tratamento de transtorno de pânico, com ou sem agorafobia, transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade generalizada.	Indicado para tratamento de transtorno de pânico, com ou sem agorafobia, transtorno de ansiedade social e transtorno de ansiedade generalizada.	Indicado para tratamento de depressão associada a ansiedade, transtorno do pânico, agorafobia e transtorno de ansiedade social.	Indicado para tratamento de transtorno de pânico e transtorno de ansiedade social.	Indicado para tratamento de transtorno de pânico e transtorno de ansiedade social.
É recomendado o uso pediátrico para tratamento de transtorno de ansiedade?	Não é indicado para tratamento de crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, pois baseado em estudos clínicos realizados verificou-se que há aumento de pensamentos suicidas e hostilidade, além de não existirem dados sobre segurança do tratamento em longo prazo.	Segurança e eficácia em crianças e adolescentes não foram comprovadas.	Não é recomendado para crianças e adolescentes menores de 18 anos.	No tratamento de crianças e adolescentes, há indicação aprovada apenas para Transtorno Obsessivo Compulsivo.	No tratamento de crianças e adolescentes, há indicação aprovada apenas para Transtorno Obsessivo Compulsivo.	No tratamento de crianças e adolescentes, há indicação aprovada apenas para Transtorno Obsessivo Compulsivo.

A partir do quadro 1 pode-se observar que por mais que na prática clínica os ISRS sejam recomendados como tratamento farmacoterapêutico de primeira linha para transtornos de ansiedade, a maioria não possui indicação aprovada para o tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes. Dentre os medicamentos avaliados, apenas o Cloridrato de Fluoxetina consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do ano de 2020.

Em relação aos efeitos adversos, os ISRS apresentam sintomas psiquiátricos e não psiquiátricos. Os efeitos adversos psiquiátricos mais comuns são insônia, sedação, pensamentos suicidas, agitação e irritabilidade. Os efeitos não psiquiátricos podem incluir dor de cabeça, náuseas, vômito e boca seca (GORDON et al., 2013). É importante ressaltar que a maioria dos estudos envolvendo adolescentes não possuem como objetivo analisar efeitos adversos, sendo mais focados em eficácia, o que faz com que não sejam bem desenhados para identificação desses eventos e os possíveis efeitos adversos não sejam bem estabelecidos (EMSLIE *et al.*, 2006).

A agência regulatória norte americana realizou em 2004 uma avaliação compilando dados de ensaios clínicos conduzidos pelas indústrias farmacêuticas com objetivo de estabelecer a relação de medicamentos ISRS e suicídio em adolescentes. Como resultado, obteve-se um aumento de 4% no risco de suicídio quando utilizado ISRS ou antidepressivos mais recentes em comparação ao placebo, que obteve aumento de 2% no risco de suicídio (GORDON et al., 2013).

O estudo conduzido por Gordon et al. (2013), avalia ensaios clínicos, estudos epidemiológicos, estudos toxicológicos e estudos observacionais relacionados aos níveis de suicídio em crianças e adolescentes e conclui que a taxa de suicídio relacionada a ISRS embora seja baixa, deve ser levada em consideração e monitorada.

4.3. REGULAMENTAÇÃO

A concessão e a renovação de registro de um medicamento no Brasil seguem a Resolução RDC Nº 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017, que possui como escopo medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos. O

objetivo desta norma é o estabelecimento de critérios e documentos necessários para a submissão regulatória.

Para o registro de um novo medicamento (ou seja, medicamento com um insumo farmacêutico ativo novo), deve ser apresentado um relatório técnico contendo informações sobre:

- a) Insumo Farmacêutico Ativo (IFA): nomenclatura, fórmula estrutural, propriedades físico-químicas, nomes dos fabricantes com endereços, descrição do processo de síntese, elucidação da estrutura, especificação e dados de estabilidade.
- b) Formulação: resumo sobre desenvolvimento, informação sobre compatibilidade da IFA com excipientes, detalhes de fabricação, caracterização e controles para suportar dados de segurança, dados sobre avaliação de eficácia e justificativa em caso de excesso de IFA.
- c) Produto: descrição sobre a fórmula completa, a quantidade de cada componente, referências descritas na Farmacopeia Brasileira, descrição sobre a proporção dos produtos intermediários e a justificativa para presença de sulco.
- d) Produção: dossiê de produção de um lote, nome de cada fabricante, fluxograma com as etapas de processo de fabricação, informação sobre tamanho do lote, lista dos equipamentos envolvidos na produção, quais controles são utilizados nas etapas críticas e relatório da validação do processo de fabricação.
- e) Controle de Qualidade: especificações, métodos analíticos e laudo analítico tanto para matéria prima quanto para IFA. Para o produto acabado, pede-se também gráfico do perfil de dissolução.
- f) Embalagem: descrição do material de embalagem, relatório com especificação e método analítico.
- g) Envoltório intermediário e acessórios: descrição.
- h) Estudo de estabilidade: relatório dos estudos acelerado e longa duração para três lotes e resultados do estudo de fotoestabilidade.

- i) Relatório de segurança e eficácia: relatório de ensaios não clínicos e clínicos de fases I, II e III.
- j) Plano de Farmacovigilância.

Para registro de nova indicação terapêutica para um medicamento que já possui registro com mesma forma farmacêutica e concentração, é necessário:

- a) Relatório de segurança e eficácia: relatório de ensaios não clínicos e clínicos de fases I, II e III.
- b) Plano de Farmacovigilância: se o produto já possuir registro em outro país, será necessário a apresentação do Relatório de Farmacovigilância atualizado.

4.4. ENSAIOS CLÍNICOS

A ANVISA é a responsável pela revisão e aprovação de ensaios clínicos executados com o intuito de registrar um novo medicamento. A condução de todos os ensaios clínicos com medicamentos realizados no Brasil deve seguir a Resolução RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015, que define os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos, excluindo ensaios clínicos de fase IV. Para a submissão, deve ser entregue o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) com pelo menos um dossiê específico de ensaio clínico do medicamento avaliado.

No início do processo, deve-se notificar a ANVISA por meio de formulário específico apresentando comprovante de pagamento de taxas, protocolo do ensaio de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC), comprovante de registro do estudo clínico em base de dados *da International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* e parecer da comissão de ética.

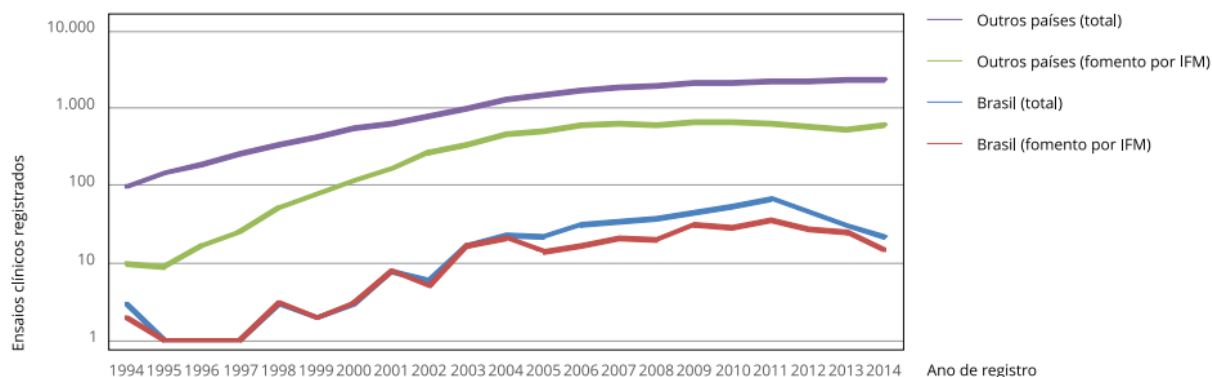
O comitê de ética em pesquisa (CEP) é responsável por defender os interesses dos participantes do ensaio clínico visando a manutenção da integridade e da dignidade. O CEP avalia o protocolo de pesquisa com foco na metodologia científica, riscos e benefícios, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), processo de obtenção do consentimento, critério de inclusão e exclusão e

privacidade. Principalmente tratando-se do critério de inclusão, no protocolo deve conter informações sobre idade, sexo, gênero e estado geral de saúde. Crianças são consideradas sujeitos vulneráveis pois são incapazes de proteger os próprios interesses e, portanto, sua inclusão deve ser acompanhada de justificativa, incluindo informações sobre custos e inconveniências (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002) (ROGERS *et al.*, 2008).

De acordo com Vieira et al. (2017), apenas 0,24% dos ensaios cadastrados no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos e no *Clinical Trials* entre 1994 e 2014 incluíam crianças, sendo que 17% estavam relacionados a medicamentos com ação no SNC. Ainda, mostrou-se que o número de ensaios clínicos envolvendo crianças cresceu 3% no mundo no período avaliado.

No Brasil, como é possível visualizar na Figura 1, houve um grande aumento de ensaios clínicos até 2011, quando, possivelmente devido à crise econômica, houve menor investimento das indústrias farmacêuticas multinacionais (IFM) que são as maiores investidoras em pesquisas clínicas no Brasil e a quantidade passou a diminuir.

Figura 1: Ensaios clínicos envolvendo crianças por ano de registro (1994 - 2014).



Fonte: Vieira et al. (2017)

O envolvimento de crianças no estudo de fase I é desencorajado, pois esta etapa possui como objetivo avaliar a segurança e farmacocinética do medicamento em indivíduos saudáveis, assim, como não se tem dados de segurança não se sabe os efeitos que podem ser desencadeados na criança. No estudo de fase II, o objetivo é avaliar a segurança e a eficácia do medicamento e as crianças são

raramente incluídas, pelo mesmo motivo. Apenas quando o estudo atinge a fase III, onde se compara o novo medicamento com a terapia usual com objetivo de obter mais informações sobre segurança, eficácia e interações farmacológicas as crianças são incluídas, pois os dados de segurança em adultos já são conhecidos (JOSEPH et al., 2015).

No Brasil, os estudos de fase III envolvendo crianças predominam quando comparado aos estudos relacionados às outras fases (VIEIRA et al., 2017). Além disso, os ensaios clínicos envolvendo crianças geralmente são compostos por uma menor quantidade de participantes, o que faz com que os resultados tendam a se mostrar inconclusivos e, assim, os esforços e investimentos financeiros são desperdiçados (JOSEPH et al., 2015).

Verificou-se o número de ensaios clínicos cadastrados na plataforma *Clinical Trials* e existe um total de 6572 estudos cadastrados no Brasil, pode estar em diferentes estágios, até mesmo concluídos. Destes, 1201 envolvem crianças e 19 estão relacionados ao estudo de ansiedade.

4.5. USO OFF LABEL

O termo “*off label*” é utilizado para descrever a prática de prescrição de medicamento com indicação, uso ou posologia divergente do que consta na bula aprovada pela agência regulatória. Ainda, o termo engloba a indicação de medicamentos não registrados (NOBRE et al., 2013) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Como abordado anteriormente, ao registrar um novo medicamento, a indústria farmacêutica deve apresentar dados científicos que comprovem sua segurança, qualidade e eficácia. Após o registro do medicamento para determinada indicação, pesquisas podem caminhar em busca de novas indicações e assim, apresentar os dados científicos para a agência reguladora e obter aprovação para a nova indicação, que passa a constar na bula do medicamento. Concomitante ao processo de aprovação da nova indicação ou quando as evidências não estão completas, os médicos, na prática clínica, possuem autonomia, assumindo toda a

responsabilidade, para prescrever o medicamento para uma indicação diferente do que consta na bula, praticando a prescrição *off label* (ANVISA, 2020).

Segundo o FDA, os médicos podem prescrever o medicamento de forma *off label*, entretanto, as indústrias farmacêuticas não podem promover essa prática (VENTOLA, 2008). A Resolução RDC Nº 96, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2008 regulamenta a propaganda de medicamentos e embora não possua menção ao termo *off label*, em seu Art. 7º exige que as informações veiculadas possuam comprovação científica. No que se trata da União Europeia, a EMA reconhece que há vantagens e desvantagens do uso *off label* e busca sua regulamentação, por exemplo, na Espanha em 2009 foi estabelecido que a prescrição *off label* só pode ocorrer quando não há alternativa aprovada para o tratamento e o paciente consentir (HAI, 2018) (STAMP, 2017).

Os médicos prescritores devem buscar informações de qualidade científica que não estejam diretamente relacionadas com a indústria farmacêutica detentora do registro do medicamento, por exemplo, manuais de referência de medicamentos, compêndios e artigos publicados em revistas de modo a evitar viés (VENTOLA, 2008). Além disso, no Brasil existem os Centros de Informações Sobre Medicamentos (CIM), que possuem como objetivo principal a promoção do uso racional de medicamentos e, para isso, disponibilizam informações científicas de qualidade e de forma imparcial.

Segundo Nobre et al. (2013), a prescrição *off label* envolve dois custos: custo I, relacionado a não aprovação de um medicamento e as vidas que poderiam ter sido salvas e o custo II, relacionado a prescrição de medicamentos sem comprovação de sua segurança e o potencial dano ao paciente. É responsabilidade do médico prescritor considerar ambos os custos em conjunto com a evidência científica e realizar a escolha mais vantajosa. Nos Estados Unidos, quase 90% dos distúrbios apresentados no DSM-IV não possuem medicamento aprovado pelo FDA (SUGARMAN et al., 2013). Ao comparar o DSM-IV com o DSM-V, versão mais atual, é possível visualizar reorganização das classes diagnósticas e o acréscimo de alguns transtornos, visando diagnósticos mais específicos (RIBEIRO et al., 2020).

Uma estratégia comumente adotada é considerar uma doença com fisiopatologia similar e expandir o tratamento para a doença em questão de modo *off label* (SUGARMAN et al., 2013), entretanto, embora os transtornos de ansiedade possuam semelhanças em relação aos circuitos neurais, suas psicopatologias parecem se diferenciar, o que garante a heterogeneidade dos sintomas apresentados (ASBAHR et al., 2004).

Um medicamento não aprovado no Brasil pode ser aprovado para determinada indicação em outros países, como Estados Unidos, encorajando os médicos a prescreverem, pois, as agências reguladoras tendem a agir de forma harmônica e o medicamento possivelmente será aprovado no Brasil (ANVISA, 2020).

Uma vantagem associada ao uso *off label* é possibilitar o tratamento para populações órfãs, como pacientes que são acometidos por doenças negligenciadas e crianças e adolescentes, pois não há interesse da indústria farmacêutica em encontrar soluções terapêuticas para esses grupos. Isso pode ser associado ao baixo lucro envolvido e à dificuldade de condução de ensaios clínicos (MAGALHÃES, 2015). Entretanto, sabe-se que crianças possuem uma resposta fisiológica aos fármacos diferente dos adultos (KEARNS et al., 2003), o que torna difícil a extrapolação de dados relacionados à segurança e eficácia.

No nascimento, a criança tem baixa produção de ácido clorídrico e de secreção biliar, o que pode afetar o grau de ionização do fármaco e conseqüentemente, sua absorção. A criança em idade escolar passa a ter secreção biliar semelhante à de um adulto e a produção de ácido clorídrico levemente aumentada. Em relação à motilidade intestinal e o esvaziamento gástrico, sabe-se que estes amadurecem durante a primeira infância, assim, a taxa de absorção intestinal de fármacos em neonatos é geralmente mais baixa do que em crianças mais velhas (KEARNS et al., 2003).

Para medicamentos com aplicação tópica, deve-se considerar a proporção entre a área da superfície corporal e o peso da criança, pois a proporção é maior que em adultos, o que, em conjunto com a maior perfusão cutânea, pode resultar em efeitos exacerbados (KEARNS et al., 2003).

Quanto ao metabolismo dos fármacos, as enzimas de fase I, pertencentes ao citocromo P450, são responsáveis pela introdução dos grupos funcionais no fármaco. A CYP3A4, responsável pelo metabolismo de fármacos ISRS e benzodiazepínicos atinge os mesmos níveis de um adulto com um ano de vida (KEARNS et al., 2003) (DASGUPTA *et al.*, 2014) (STRAWN et al., 2018).

As reações de fase II ou reações de conjugação ocorrem de forma reduzida até cerca de 2 ou 3 anos de idade e são responsáveis por tornar o fármaco mais hidrossolúvel facilitando sua eliminação. O rim, órgão responsável pela excreção dos fármacos, se desenvolve totalmente até o segundo ano de vida, o que faz com que a meia vida de fármacos que possuam eliminação totalmente renal seja maior nessa faixa etária (SAAVEDRA et al., 2008).

Em um estudo conduzido pela farmacêutica Eli Lilly and Company relacionado à farmacocinética do Prozac (cloridrato de fluoxetina), evidenciou-se a diferença entre as concentrações médias do fármaco no platô entre crianças e adolescentes, sendo que a concentração em crianças se mostrou 2 vezes mais alta que em adolescentes (FDA, 2017), evidenciando a influência da idade na farmacocinética.

5. DISCUSSÃO

Os transtornos mentais atingem cerca de 10% a 20% da população de crianças e adolescentes mundialmente (KIELING et al., 2011). Quando se trata dos transtornos de ansiedade, foi estimado em 2017, que 2,6% das crianças e adolescentes de 5 a 14 anos de idade sofriam com pelo menos um transtorno de ansiedade, sendo esse número ainda maior para adolescentes de 15 a 19 anos de idade, representando um total de 4,36% da população mundial (IHME, 2017).

Esses transtornos afetam a qualidade de vida da criança ou adolescente, tendo em vista que crianças com transtorno de ansiedade de separação se recusam a ir para escola, podendo resultar em prejuízo acadêmico, além de não desenvolver habilidades de socialização. A adolescência é geralmente marcada por novas descobertas e adolescentes acometidos por transtorno de ansiedade social tendem

ao isolamento, pois se privam de expor opinião ou até mesmo de se alimentar em público (SCHIER *et al.*, 2014) (DSM-V, 2013).

Os responsáveis pelas crianças e adolescentes devem identificar os sintomas e procurar a ajuda médica o quanto antes, pois se sabe que os transtornos progridem para a vida adulta (GIROLAMO *et al.*, 2011), podendo causar danos profissionais e dificuldades na constituição de família.

Atualmente, o tratamento mais seguro e com eficácia comprovada para transtorno de ansiedade, doença alvo desta análise, é a Terapia Cognitiva Comportamental (BENNETT *et al.*, 2016), que tem como principal objetivo alterar a visão do paciente sobre o ambiente, de modo que os agentes considerados estressores (estímulo) passem a ser aceitos, além de progredir a compreensão do paciente sobre os pensamentos ansiosos (WEHRY *et al.*, 2015). Assim, é esperado que a primeira abordagem adotada seja a implementação da TCC na rotina da criança ou adolescente e caso não haja resposta suficiente, a terapia farmacológica deve ser implementada.

A área farmacêutica é altamente regulamentada com o intuito de garantir a qualidade dos medicamentos fornecidos por esta indústria e a segurança dos pacientes, utilizando a ciência como agente norteador. Para isso, os ensaios clínicos são utilizados como principal ferramenta para evidenciar a eficácia e a segurança dos medicamentos e é essa etapa que separa crianças e adolescentes dos demais grupos.

Conforme evidenciado, a quantidade de ensaios clínicos envolvendo crianças e adolescentes é reduzida devido a questões éticas, o que condiz com um maior número de estudos pediátricos de fase III, realizados quando dados sobre segurança já existem (VIEIRA *et al.*, 2017). Além disso, é comum que os ensaios clínicos realizados em crianças possuam um menor número de participantes, culminando em dados inconclusivos (JOSEPH *et al.*, 2015), o que pode ser visto como desperdício de investimento pela indústria fomentadora, incluindo a questão econômica nos obstáculos encontrados durante a condução dos ensaios clínicos.

Na prática clínica, medicamentos não aprovados pelas agências regulatórias passam a ser utilizados de forma *off label*, o que pode provocar danos a segurança

desses pacientes já que muitas vezes não são sustentados por evidência científica de qualidade. No Brasil não há tratamento farmacológico aprovado para o tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes, e a decisão ética de expor a criança ou adolescente a um medicamento não aprovado pela agência regulatória passa a ser do médico, que deve realizar uma escolha racional baseada em evidências científicas.

O *overview* realizado por Bennett, et al. (2016) expõe que a implementação de ISRS no tratamento farmacológico de transtorno de ansiedade é sustentada por literatura de alta qualidade, com resultados que mostram maior eficácia quando comparado ao placebo. Quando comparado aos benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos, os efeitos adversos causados pelo uso de ISRS são melhor tolerados, tornando essa classe a primeira linha de tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes na prática clínica (RYNN *et al.*, 2011).

Após revisão das bulas dos medicamentos considerados primeira linha de tratamento, foi possível visualizar que nenhum desses medicamentos possuem indicação pediátrica aprovada pela ANVISA, FDA ou EMA, evidenciando a disseminação da prescrição *off label* para crianças e adolescentes. Os medicamentos cloridrato de fluoxetina, maleato de fluvoxamina e cloridrato de sertralina possuem indicação aprovada para o tratamento de Transtorno Obsessivo Compulsivo em crianças e adolescentes sustentado por ensaios clínicos que demonstraram melhora no quadro de TOC e garantia da segurança.

Embora TOC não seja classificado como um transtorno de ansiedade conforme o DSM-V, esses estudos podem ser erroneamente utilizados como evidência da segurança do medicamento para tratamento de outros transtornos mentais, já que é uma prática comum a extrapolação de tratamento para doenças com fisiopatologia semelhantes (SUGARMAN *et al.*, 2013). Conforme apontado por Asbahr (2004), a fisiopatologia do TOC envolve córtex órbito-frontal, os núcleos da base e o tálamo, enquanto do transtorno de pânico, por exemplo, envolve hipocampo, para-hipocampo e amígdala, demonstrando diferentes sistemas envolvidos, o que influencia a farmacodinâmica e a segurança.

Os resultados referentes ao aumento do risco de suicídio representam um ponto relevante no processo de aprovação destes medicamentos para crianças e adolescentes. Nas bulas dos medicamentos comercializados nos Estados Unidos é obrigatória a presença de um alerta denominado *black box warning* relacionado ao risco de suicídio com objetivo de alertar os médicos prescritores. Dado este risco, o monitoramento do tratamento deve ser realizado de forma dedicada, dando oportunidade para a criança ou o adolescente expor seus pensamentos.

Visto que não existe um protocolo ou diretriz para o tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes implementado, não é possível garantir que o médico realize o acompanhamento do tratamento farmacoterapêutico de maneira a excluir o risco de suicídio. A prática interprofissional colaborativa requerida para que o aumento da segurança seja possível, determina a implementação de ferramentas robustas de acompanhamento, incluindo termos de compromisso do médico prescritor, pelo estabelecimento responsável pela dispensação e pelo cuidador responsável pelo paciente, consultas periódicas e acompanhamento por equipe multiprofissional (ao menos por psiquiatra e psicólogo, mas podendo-se incluir outras categorias no acompanhamento, dependendo das necessidades do paciente, como médicos de outras especialidades, fonoaudiólogo, nutricionista, farmacêutico, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, educador físico, psicopedagogo e assistente social) e reporte adequado dos efeitos adversos apresentados pelos pacientes para os sistemas de farmacovigilância em Saúde.

As empresas detentoras do registro dos medicamentos não devem diminuir os esforços em apresentar para as agências regulatórias ensaios clínicos bem desenhados e evidências relacionadas a intoxicação, farmacovigilância e taxas de suicídio com qualidade estabelecida. A situação ideal é que existam medicamentos aprovados que admitam uso seguro e, assim, os médicos possam prescrever tratamentos farmacológicos com respaldo científico e regulatório, garantindo a alternativas terapêuticas adequadas para crianças e adolescentes.

As agências regulatórias não devem e nem precisam renegar essa população, aumentando os esforços para possibilitar o acesso a medicamentos com segurança estabelecida. Para garantir que as empresas investiguem o uso de certos

medicamentos para a população infantil, nos Estados Unidos existe um documento denominado PREA, *Pediatric Research Equity Act*, que provê autonomia para o FDA exigir a condução dos testes quando julgar necessário. Comumente, esse recurso é utilizado quando o uso *off label* deste medicamento já é disseminado e existe evidência, mesmo que pouca, sobre a eficácia e segurança do tratamento (YACKEY et al., 2019). No caso de não haver evidências sobre a segurança, como no caso dos medicamentos alvo desse estudo, outras alternativas de pesquisa devem ser desenvolvidas, por motivos éticos.

Como alternativa ao uso de ensaios clínicos randomizados, pode-se aumentar os esforços referentes a utilização de evidências do mundo real (*Real World Evidence – RWE*), que se mostra como uma alternativa para avaliar o risco benefício de uma intervenção em pacientes comumente não incluídos em ensaios clínicos, avaliando dados da vida real (*Real World Data – RWD*) em bases de dados existentes (desde queixas em redes sociais até prontuários eletrônicos), garantindo a avaliação de populações mais heterogêneas e por um período maior (LIU et al., 2019).

6. CONCLUSÃO(ÕES)

Crianças e adolescentes ao redor do mundo são acometidos por transtornos de ansiedade, que afetam a qualidade de vida do grupo resultando em prejuízo acadêmico, social e econômico, quando progredem para a vida adulta.

Após o diagnóstico do transtorno, o tratamento deve ser iniciado com a Terapia Cognitiva Comportamental, visto que esse método se mostra eficaz e é o que apresenta os menores riscos para a segurança dessa população. Quando a terapia cognitiva comportamental não basta, o tratamento farmacológico necessário é indicado. Uma vez que, no Brasil não existe medicamento aprovado para transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes, torna-se necessário o uso *off label* de medicamentos.

Os medicamentos ISRS são considerados o tratamento de primeira linha, pois são respaldados por literatura de alta qualidade que evidenciam sua eficácia quando comparado ao tratamento com placebo e causam menor quantidade de

efeitos adversos quando comparado aos antidepressivos tricíclicos e benzodiazepínicos. No que se trata de segurança, foi observado um aumento de pensamentos suicidas em crianças e adolescentes fazendo uso de ISRS, assim, as agências regulatórias não aprovam o uso pediátrico.

Considerando que as opções farmacológicas disponíveis ainda apresentam risco para a segurança de crianças e adolescentes, se faz necessário a implementação de protocolos para tratamento de transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes que considerem ferramentas robustas para o monitoramento do tratamento, com reconhecimento do risco pelo médico prescritor, pelo farmacêutico que dispensou o medicamento e pelo cuidador do paciente pediátrico, acompanhamento por equipes multiprofissionais e vigilância dos efeitos adversos. Ademais, as empresas detentoras dos registros e as agências regulatórias não devem negligenciar os estudos referentes a aprovação de medicamentos eficazes e seguros para tratar transtorno de ansiedade em crianças e adolescentes.

7. BIBLIOGRAFIA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Diário Oficial da União 2017; 26 dez.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União 2015; 15 mar.

ANSIEDADE. *In*: DICIONÁRIO da língua portuguesa. São Paulo: Michaelis, 2020.

ANVISA, 2020, Brasília. COMO A ANVISA VÊ O USO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS.

ASBAHR, Fernando R. Transtornos ansiosos na infância e adolescência: aspectos clínicos e neurobiológicos. *Jornal de Pediatria*, v. 80, n. 2, p.28-34, abr. 2004.

ASSOCIATION, American Psychiatric (org.). *MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS: DSM-5®*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 948 p.

BATTAGLIA, Marco. Separation anxiety: at the neurobiological crossroads of adaptation and illness. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, Quebec, v. 17, n. 3, p.277-285, set. 2015.

BENNETT, Kathryn et al. Treating child and adolescent anxiety effectively: Overview of systematic reviews. *Clinical Psychology Review*, [s.l.], v. 50, p.80-94, dez. 2016.

BYSTRITSKY, Alexander et al. Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *P&T: Pharmacy and Therapeutics*, Los Angeles, v. 38, n. 1, p.30-57, jan. 2013.

CASTILLO, Ana Regina et al. Transtornos de ansiedade. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Porto Alegre, v. 22, n. 2, p.20-23, jun. 2000.

CLONAZEPAM. ANVISA. Local: Roche, 2017. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA. ANVISA. Local: Eli Lilly and Company, 2012. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA. FDA. Local: Eli Lilly and Company, 2017. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA. EMC. Local: Pinewood Laboratories, 2019. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE PAROXETINA. ANVISA. Local: GlaxoSmithKline, 2014. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE PAROXETINA. FDA. Local: GlaxoSmithKline, 2012. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE PAROXETINA. EMC. Local: Zentiva Pharma UK Limited, 2019. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE SERTRALINA. ANVISA. Local: Pfizer, 2019. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE SERTRALINA. FDA. Local: Pfizer, 2016. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE SERTRALINA. EMC. Local: Ranbaxy (UK) Limited, 2020. Bula de remédio.

DASGUPTA, Amitava et al. Therapeutic Drug Monitoring. Clinical Chemistry, Immunology And Laboratory Quality Control, [s.l.], p. 249-273, 2014.

EMSLIE, Graham et al. Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS). Journal Of The American Academy Of Child & Adolescent Psychiatry, [s.l.], v. 45, n. 12, p. 1440-1455, dez. 2006.

GIROLAMO, G. de et al. Age of onset of mental disorders and use of mental health services: needs, opportunities and obstacles. Epidemiology And Psychiatric Sciences, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 47-57, 13 dez. 2011.

GORDON, Michael et al. Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors: a review of the side effects in adolescents. Aust Fam Physician, [s.i.], v. 42, n. 9, p. 620-623, set. 2013.

HAI (org.). REGULATING OFF-LABEL USE OF MEDICINES IN EUROPE. [s.i]: Health Action International, 2018.

IHME, Institute For Health Metrics And Evaluation (org.). Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017). Seattle, United States: Global Burden Of Disease Collaborative Network, 2017.

JOSEPH, Pathma D. et al. Clinical trials in children. *British Journal Of Clinical Pharmacology*, [s.l.], v. 79, n. 3, p.357-369, 20 fev. 2015.

KEARNS, Gregory L. et al. *Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children*. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 349, n. 12, p. 1157-1167, 18 set. 2003.

KIELING, Christian et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *The Lancet*, [s.l.], v. 378, n. 9801, p. 1515-1525, out. 2011.

KODISH, Ian. et al. Pharmacotherapy for anxiety disorders in children and adolescents. *Dialogues In Clinical Neuroscience*, Seattle, v. 13, n. 4, p.439-452, dez. 2011.

LEVITAN, Michelle N. et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento do transtorno de ansiedade social. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, [s.l.], v. 33, n. 3, p.292-302, set. 2011.

LIU, Qi et al. Real-World Data and Clinical Pharmacology: a regulatory science perspective. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, [s.l.], v. 106, n. 1, p. 67-71, 9 abr. 2019.

LUZ, Anna Claudia. et al. *Transtorno de Ansiedade Social: Teoria e Clínica*. São Paulo: Artmed, 2013. p. 1-172.

MAGALHÃES, Igor Rafael dos Santos. Off-label and Unlicensed Utilization of Drugs in a Brazilian Pediatric Hospital. *Farmacia Hospitalaria*, p. 176-180, 1 maio 2015.

MALEATO DE FLUVOXAMINA. ANVISA. Local: Abbott, 2018. Bula de remédio.

MALEATO DE FLUVOXAMINA. FDA. Local: Jazz Pharmaceuticals, Inc., 2007. Bula de remédio.

MALEATO DE FLUVOXAMINA. EMC. Local: Wockhardt UK Ltd, 2019. Bula de remédio.

MEDO. *In*: DICIONÁRIO da língua portuguesa. São Paulo: Michaelis, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual operacional para comitês de ética em pesquisa. Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 125 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade?. *Rev. Saúde Pública*. 2012, vol.46, n.2. p.395-397.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. RENAME: relação nacional de medicamentos essenciais 2020. Brasília: Editora Ms/cgdi, 2019.

NOBRE, Patricia Fernandes da Silva et al. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 18, n. 3, p. 847-854, mar. 2013.

OLIVEIRA, Maria Inês Santana de. Intervenção cognitivo-comportamental em transtorno de ansiedade: relato de caso. *Rev. bras. ter. cogn.*, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, p. 30-34, jun. 2011.

ORGANIZATION, World Health (org.). Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, Switzerland: Who Document Production Services, 2017. 22 p.

PSIQUIATRIA, Associação Brasileira de (org.). Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento. [s.i]: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2008.

RIBEIRO, Alexandre Simões et al. Psicopatologia na contemporaneidade: análise comparativa entre o DSM-IV e o DSM-V. *Fractal, Rev. Psicol.*, Rio de Janeiro, v. 32, n. 1, p. 46-56, Apr. 2020.

ROGERS, Wendy et al. Populações especiais: vulnerabilidade e proteção. *Reciis*, [s.l.], v. 2, n. 1, p. 31-41, 8 dez. 2008.

RYNN, Moira et al. Advances in pharmacotherapy for pediatric anxiety disorders. *Depression And Anxiety*, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 76-87, jan. 2011.

SALUM, Giovanni Abrahão et al. The multidimensional evaluation and treatment of anxiety in children and adolescents: rationale, design, methods and preliminary findings. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, [s.l.], v. 33, n. 2, p.181-195, jun. 2011.

SANTOS, Larissa Forni et al. Tratamentos farmacológicos para o transtorno de ansiedade social: existem novos parâmetros na atualidade? *Archives Of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, [s.l.], v. 38, n. 6, p.238-246, 2011.

SAAVEDRA, Iván et al. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Revista Chilena de Pediatría*, v. 79, n. 3, p. 249-258, jun. 2008.

SCHIER, Alexandre et al. Hipóteses etiológicas. In: NARDI, Antonio Egidio et al. *Ansiedade Social: teoria e clínica. Teoria e Clínica*. Porto Alegre: Artmed, 2014. Cap. 3. p. 18-19.

STAMP (org.). Study on off-label use of medicinal products in the European Union. [s.l.]: European Commission, 2017.

STRAWN, Jeffrey R. et al. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. : an evidence-based treatment review. *Expert Opinion On Pharmacotherapy*, [s.l.], v. 19, n. 10, p. 1057-1070, 3 jul. 2018.

SUGARMAN, Philip et al. Off-licence prescribing and regulation in psychiatry: current challenges require a new model of governance. : current challenges require a new model of governance. *Therapeutic Advances In Psychopharmacology*, v. 3, n. 4, p. 233-243, 15 jan. 2013.

SUS. Transtorno de Ansiedade Generalizada: protocolo clínico. Santa Catarina: Rede de Atenção Psicossocial, 2015.

VENTOLA, C. Lee. Off-Label Drug Information: regulation, distribution, evaluation, and related controversies: Regulation, Distribution, Evaluation, and Related Controversies. P&t, [s.i.], v. 34, n. 8, p. 428-440, ago. 2008.

VIEIRA, Jean Mendes de Lucena et al. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. Cadernos de Saúde Pública, [s.i.], v. 33, n. 5, p.1-11, 2017.

YACKEY, Katelyn et al. Off-Label Prescribing in Children Remains High: a call for prioritized research. Pediatrics, [s.i.], v. 144, n. 4, p. 1-4, 16 set. 2019.

WANG, Zhen et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders. Jama Pediatrics, v. 171, n. 11, p. 1049, 1 nov. 2017.


WEHRY, Anna M. et al. Assessment and Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. Current Psychiatry Reports, [s.i.], v. 17, n. 7, p.1-19, 16 maio 2015.

8. ANEXOS

Não aplicável.

Kamila M. Holanda 24/06/20

Data e assinatura do aluno(a)

 24/06/2020

Data e assinatura do orientador(a)