

## Este ilustre desconhecido: considerações sobre a prescrição de psicofármacos na primeira infância

This elusive unknown quantity: reflections on the prescription of psychotropic drugs in early childhood

Mariana Nogueira Rangel Pande (<https://orcid.org/0000-0001-9709-4426>)<sup>1</sup>

Paulo Duarte de Carvalho Amarante (<https://orcid.org/0000-0001-6778-2834>)<sup>1</sup>

Tatiana Vargas de Faria Baptista (<https://orcid.org/0000-0002-3445-2027>)<sup>2</sup>

**Abstract** *The scope of this article is to study aspects related to prescription habits and the use of psychoactive drugs in early childhood. It takes as a starting point the bibliographical survey carried out on the BVS and Scielo databases on epidemiological and clinical research in Brazil regarding the use of psychotropic drugs in children under six years of age. Based on international literature, it highlights the increase in the number of children diagnosed with mental and behavioral disorders, as well as the respective prescription of psychotropic drugs. It discusses the predominantly off-label character of psychoactive drugs for children under six years of age, the heterogeneous use of prescriptions and polypharmacology, pointing to an ethical paradox regarding clinical research in this age group. It concludes that the use of psychotropic drugs in early childhood is as yet not well known in Brazil, and epidemiological studies are urgently needed in this area.*

**Key words** *Drug prescriptions, Off-label use, Psychopharmacology, Child, Medicalization*

**Resumo** *O artigo objetiva discutir aspectos relacionados aos hábitos de prescrição e uso de psicofármacos na primeira infância. Toma como ponto de partida o levantamento bibliográfico realizado nas bases BVS e Scielo sobre pesquisas epidemiológicas e clínicas no Brasil a respeito do uso de psicofármacos em menores de seis anos. A partir da literatura internacional, problematiza o aumento do número de crianças diagnosticadas com transtornos mentais e comportamentais, assim como as respectivas prescrições de psicotrópicos. Ainda a partir do cenário internacional, aborda o caráter predominantemente off label dos psicofármacos para menores de seis anos, a heterogeneidade de prescrições e o hábito da polifarmacologia, apontando para um paradoxo ético frente a pesquisas clínicas nessa faixa etária. Conclui que o uso de psicotrópicos na primeira infância é ainda muito pouco conhecido no Brasil, sendo urgentes estudos epidemiológicos nesta área.*

**Palavras-chave** *Prescrições de medicamentos, Uso off-label, Psicofarmacologia, Criança, Medicalização*

<sup>1</sup> Laboratório Estudos e Pesquisas em Saúde Mental e Atenção Psicossocial, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (ENSP), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Av. Brasil 4036, Manguinhos. 21040-361 Rio de Janeiro RJ Brasil. [nogueirarangel@gmail.com](mailto:nogueirarangel@gmail.com)

<sup>2</sup> Departamento de Administração e Planejamento em Saúde, ENSP, Fiocruz. Rio de Janeiro RJ Brasil.

## Introdução

Uma série de trabalhos<sup>1-5</sup> vêm problematizando a naturalidade com a qual são produzidas e difundidas informações a respeito dos diagnósticos de transtornos mentais. Dentre os autores que têm discutido o aumento significativo de pessoas assim diagnosticadas e os efeitos deletérios deste fenômeno estão Allen Frances, que foi o chefe da força-tarefa para a construção do *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* (DSM IV), e Marcia Angell, que por décadas foi editora de revistas científicas na área da saúde. Denunciam a inflação diagnóstica<sup>3</sup> ou epidemia de doença mental<sup>4</sup>, inclusive na infância, mapeando razões políticas, ideológicas, econômicas, epistemológicas que contribuem para o aumento de diagnósticos de transtornos mentais.

As pesquisas epidemiológicas mostram índices significativos de transtornos mentais na população. Há dados oficiais alarmantes, como os publicados pela Organização Mundial da Saúde em 2003, onde afirmou-se que até 20% de crianças e adolescentes, mundialmente, apresentariam transtornos mentais incapacitantes<sup>6</sup>. No Brasil, um documento do Ministério da Saúde de 2005 revelou que entre 10 e 20% de crianças e adolescentes sofreriam de transtornos mentais e, dentre estes, de 3 a 4% precisariam de tratamento intensivo<sup>7</sup>.

A produção de diagnósticos é uma das consequências da *medicalização*, definida como o “processo pelo qual problemas não-médicos passam a ser definidos e tratados como problemas médicos, usualmente em termos de doenças ou transtornos”<sup>8</sup>, num movimento cada vez mais inclusivo. Outra consequência é a *farmacologização* ou *farmaceuticalização*, compreendida como “a transformação ou a tradução de condições, habilidades e capacidades humanas em oportunidade para intervenções farmacêuticas”<sup>9</sup>. Tem sido considerada uma importante barreira para o chamado “Uso Racional de Medicamentos”<sup>10</sup> com importante expressão no campo dos chamados transtornos mentais, havendo uma substantiva demanda por tratamento psicofarmacológico. Caso emblemático é o aumento da prescrição do metilfenidato para pessoas diagnosticadas com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)<sup>11</sup>, além do uso performático, para fins de desempenho escolar ou concurso público, por exemplo.

Os psicofármacos, além de usados para sedação em cirurgias e procedimentos médicos dolorosos, também o são no tratamento de pro-

blemas mentais e comportamentais. Algumas revisões sistemáticas indicam a insuficiência de pesquisas de nível “A” (ensaios clínicos controlados, randomizados, duplo-cego) de uso de psicotrópicos para diversos transtornos mentais na infância<sup>12-14</sup>. Por outro lado, nota-se na literatura internacional a crescente prescrição e uso de psicotrópicos por crianças menores de seis anos<sup>15-21</sup>. É importante mencionar que efeitos adversos de psicofármacos em crianças e adolescentes têm sido debatidos na literatura, como Síndrome de Dress<sup>22</sup>, agravamento de depressão e tentativas de suicídio<sup>23</sup>, síndrome neuroléptica maligna<sup>24</sup>, efeitos extrapiramidais, problemas metabólicos e cardiovasculares como obesidade e risco aumentado de diabetes<sup>25,26</sup> etc.

Considerando a relevância desta discussão para o campo da saúde coletiva, este artigo objetiva discutir alguns aspectos dos hábitos de prescrição e uso de psicofármacos na primeira infância. O artigo está organizado em três partes. Primeiro, apresenta-se o levantamento bibliográfico de pesquisas epidemiológicas e clínicas no Brasil sobre o uso de psicofármacos na infância *vis a vis* os resultados de algumas pesquisas internacionais. Em seguida debate-se, a partir do cenário internacional, o caráter predominantemente *off label* dos psicofármacos para crianças com menos de seis anos e aponta-se para a heterogeneidade de prescrições e o hábito da polifarmacologia nesse campo. Finalmente, identifica-se um paradoxo ético frente a pesquisas clínicas na infância.

## À busca de evidências

Procurou-se conhecer a relação entre a primeira infância e a prescrição de psicotrópicos no Brasil, assim como a identificação de dados sobre o seu uso, tratamento e possíveis efeitos adversos. Para tal, foi feito um levantamento nas bases bibliográficas da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS Regional) e do Scielo de pesquisas epidemiológicas que indicassem o uso de psicofármacos em populações de crianças com menos de seis anos de idade e de pesquisas clínicas sobre os efeitos de tais medicamentos nesse grupo. O levantamento adotou como descritores as expressões *psicotrópico(s)*, *psicofarmacologia* e *medicalização*, combinados com *infância*, *criança(s)* e *pré-escolar*. Na BVS a busca foi feita considerando os campos “título, resumo, assunto”. No Scielo a busca foi feita pelo método integrado. O filtro ‘regional’ foi aplicado na base BVS e foram consideradas todas as pesquisas publicadas até 2017 que dispo-

nibilizavam ao menos o resumo do trabalho. As combinações utilizadas nas buscas e os resultados obtidos estão sintetizados no Quadro 1.

O resultado global da busca indicou a existência de 200 referências. Após a verificação de duplicidades e identificação de textos incompletos, resumos insuficientes, editorial, resenha e carta ao editor, chegou-se a um total de 130 textos. Procedeu-se num segundo momento à leitura dos resumos para aplicação dos critérios de inclusão condizentes com o interesse da pesquisa, em específico a relação entre o uso de psicofármacos e crianças com menos de seis anos de idade, em pesquisas clínicas ou epidemiológicas. Assim, foram excluídos os estudos que não abordassem o uso de psicofármacos; que não incluíssem crianças de até seis anos de idade ou sem indicação da faixa etária e que não tratassem da realidade brasileira. Com base nesses critérios, foram identificados nove trabalhos, lidos integralmente. Uma síntese do caminho trilhado na seleção dos textos está expressa na Figura 1.

Dos nove artigos identificados na revisão, apenas dois resultaram de pesquisa realizada no Brasil sobre o uso de medicamentos psicotrópicos por crianças com menos de seis anos de idade.

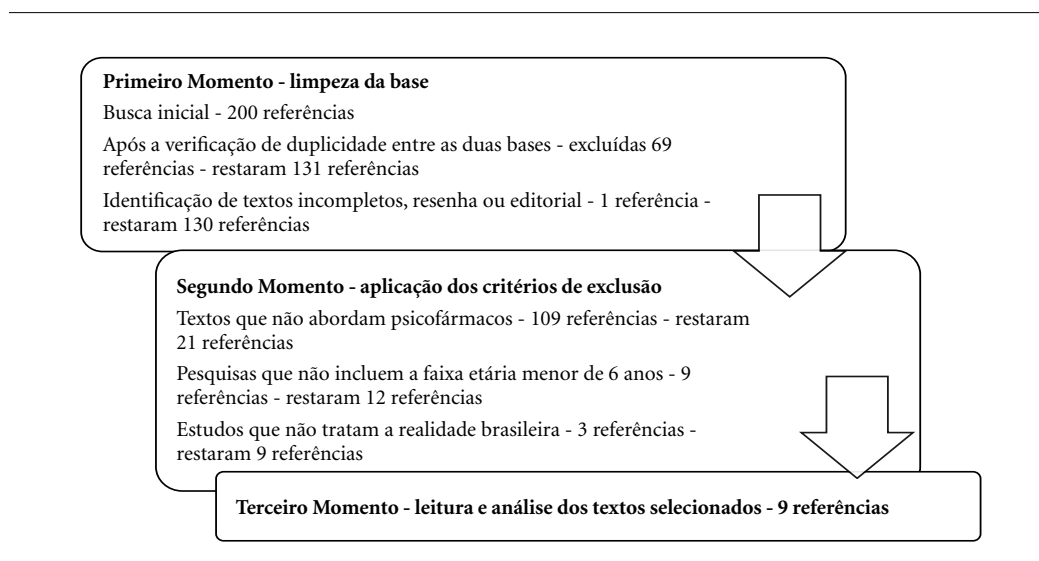
A pesquisa de Silva et al.<sup>27</sup> analisou 348 prontuários de um serviço de saúde no Rio Grande do Sul, entre 1998 e 2008. O estudo demonstrou que as crianças que faziam uso dos medicamentos permaneciam por mais tempo em atendimento no serviço, e que tinham menos registros de alta e melhora do que aquelas somente em psicoterapia. Identificou também que, com o passar dos anos, diminuiu o número de crianças que ingressaram ao serviço, mas aumentou o número daquelas medicadas.

O estudo de Moreira et al.<sup>28</sup> analisou 623 prontuários de um ambulatório materno infantil da Universidade do Sul de Santa Catarina em 2011, com o objetivo de verificar a prevalência de TDAH em crianças atendidas no serviço e estudar a utilização de psicofármacos e a adesão ao tratamento entre elas. A pesquisa encontrou uma

**Quadro 1.** Resultado da busca pelas bases de dados e descritores utilizados.

Palavras	Bases de Dados		Total
	BVS Regional	SciELO	
(Medicalizac* or psicofarmacologia or psicotrópic*) and (infancia or crianca* or "pre-escolar")	116	84	200

Fonte: Elaboração a partir da metodologia de busca.



**Figura 1.** Resumo do processo de identificação das referências sobre a relação entre a primeira infância e a prescrição de psicotrópicos no Brasil, bases BVS e SciELO.

Fonte: Elaboração a partir da metodologia de busca.

prevalência de 20,4% de TDAH na faixa etária de três a 16 anos, sendo a maioria do sexo masculino (79,5%). O transtorno associado ao TDAH mais frequente foi o de aprendizagem e o fármaco mais utilizado foi o metilfenidato (92,6%) tendo ainda sido encontrado o uso de antidepressivos, antipsicóticos e antiepiléticos. A partir das entrevistas com 24 cuidadores de crianças com TDAH, concluiu-se haver uma baixa adesão ao tratamento.

Ressalte-se que as duas pesquisas não caracterizam claramente as faixas etárias em relação aos achados. Nesse sentido, trazem contribuições ainda imprecisas para o entendimento do uso de psicofármacos e seus efeitos em crianças menores de seis anos, muito embora sintetizem um esforço importante de produção de dados nesse campo no Brasil.

Os demais artigos obtidos a partir do levantamento foram: a) revisões (sistemáticas ou não) a respeito da epidemiologia de transtornos mentais e comportamentais na infância e adolescência e seus respectivos tratamentos<sup>12-14,29,30</sup>, que incorporavam também pesquisas clínicas que incluíam crianças menores de seis anos, mas não realizadas no Brasil; b) orientações clínicas para o manejo de psicoterápicos em crianças<sup>31</sup>; c) a relação entre o uso de psicofármacos e o processo de psicoterapia na infância, indicando apenas uma discussão abrangente para os menores de 12 anos<sup>32</sup>.

A revisão revelou que há uma carência de estudos de pesquisas epidemiológicas e clínicas nesse campo no Brasil. De igual forma, evidenciou que são insuficientes as pesquisas longitudinais de médio e longo prazo que identifiquem os efeitos benéficos e deletérios dos psicofármacos para a população infantil. Os hábitos de prescrição no país são pouco conhecidos em diversos aspectos, a saber: as substâncias mais usadas, o perfil da população que os utiliza (como faixa etária e sexo), as classificações diagnósticas relacionadas às prescrições, a distribuição por regiões, as especialidades médicas que os prescrevem e com que frequência o fazem, motivações e fontes de informações que orientam o prescritor, variações ao longo do tempo, o uso combinado de outras terapias, estudos de *follow-up* de benefícios e efeitos adversos, diferenças entre sistemas de saúde, regiões, etnias, classes sociais, entre outros.

Por outro lado, as informações oficiais divulgadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) não são suficientes para a caracterização do quadro de uso de psicofármacos em crianças. Um boletim, publicado em 2012,

abordou dados sobre o uso de metilfenidato, indicando o aumento substantivo no uso dessa substância entre 2009 e 2011<sup>11</sup>, ainda assim sem uma distinção por faixa etária. Ressalte-se que a Anvisa, por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) monitora as movimentações de entrada e saída de medicamentos comercializados em farmácias e drogarias privadas do país, em específico os medicamentos sujeitos à Portaria nº 344 de 1998, como os entorpecentes e psicotrópicos e os antimicrobianos<sup>33</sup>, mas não abarca necessariamente todas as prescrições e dispensações de serviços públicos, como é o caso do metilfenidato<sup>34</sup>.

Já pesquisas internacionais têm demonstrado o aumento significativo de crianças submetidas a tratamento psicofarmacológico nas últimas décadas. Ainda que não se possa extrapolar sem críticas a realidade norte-americana para o contexto nacional, a sua vasta produção de estudos tem servido como referência para a análise de dados brasileiros e revela números impressionantes, como sobre a prevalência do TDAH<sup>35</sup>.

Merece destaque, por exemplo, o trabalho publicado por Minde<sup>36</sup>, que constatou a expansão das prescrições de psicotrópicos para pré-escolares em países como Estados Unidos, Canadá, França e Alemanha, e que parte importante delas se deve a generalistas e pediatras. Já Zito et al.<sup>37</sup> demonstraram um aumento dramático de psicotrópicos prescritos para crianças entre dois e quatro anos em planos de saúde norte-americanos, entre 1991 e 1995. Uma pesquisa<sup>38</sup> realizada em 2001 com quase 275 mil crianças entre dois e quatro anos, concluiu que cerca de 2,3% da amostra havia recebido medicação psicotrópica, o dobro de 1995. Indicou um aumento significativo de medicamentos prescritos para transtornos mentais e comportamentais, como estimulantes, antipsicóticos e antidepressivos, permanecendo estável a prescrição para outras condições médicas, como ansiolíticos/sedativos/hipnóticos e anticonvulsivantes.

Olfson et al.<sup>18</sup> mostraram que a prescrição de antipsicóticos para crianças entre dois e cinco anos de idade em planos privados de saúde norte-americanos quase dobrou nos períodos entre 1999-2001 e 2007, para os diagnósticos de transtornos invasivos do desenvolvimento ou retardo mental (28,2%), TDAH (23,7%) e transtorno disruptivo de comportamento (12,9%). Outro estudo indicou que, dentre as crianças menores de seis anos atendidas pelo *Medicaid* da Flórida, metade havia recebido o diagnóstico de TDAH e cerca de 18% o diagnóstico de transtornos dis-

ruptivos. E que 83% destas crianças usou algum tipo de psicofármaco<sup>19</sup>. Finalmente, Schwarz<sup>39</sup> estimou o uso de medicamentos para o TDAH em pelo menos 10 mil crianças norte-americanas, de dois e três anos de idade, em 2014.

O aumento da população diagnosticada com transtornos mentais e comportamentais tem importantes implicações nas terapêuticas farmacológicas empregadas. Ainda que não se possa estabelecer uma relação linear entre os diagnósticos e os tratamentos escolhidos, as análises previamente citadas têm contribuído para a problematização do aumento de categorias diagnósticas e pessoas diagnosticadas, apontando para os riscos que daí advêm. Cabe então perguntar: estaríamos os brasileiros imunes a este tipo de “epidemia”?

#### **O uso *off label* dos psicofármacos na infância, heterogeneidade de prescrições e polifarmacologia**

Uma questão importante sobre o uso de psicotrópicos na primeira infância diz respeito à regulamentação e orientação para sua aplicação. Uma parte significativa dos psicofármacos utilizados na infância é definida como *off label*, não sendo aprovada pelas agências de regulação, devido a diferenças na indicação do medicamento, na faixa etária e peso, na dose, na frequência, na via de administração ou na apresentação indicada. O uso *off label* de um medicamento (não apenas psicotrópicos, nem apenas na infância) implica em não haver indícios satisfatórios da eficiência, eficácia e segurança necessárias para a sua autorização<sup>40,41</sup>. Outros fatores também fazem com que os medicamentos sejam *off label*: quando, por exemplo, não há a formulação infantil específica, ou quando na prescrição se recomenda o fracionamento da dose.

No Brasil, alguns psicofármacos são aprovados pela Anvisa para o uso da população infantil e outros são prescritos para faixas etárias sem estudos suficientes que garantam a segurança do seu uso. Há uma grande variedade na indicação da prescrição: no caso da carbamazepina a indicação é para uso em crianças com menos de um ano de idade; a fluoxetina é contra-indicada para pessoas com menos de 18 anos; o metilfenidato é indicado a partir de seis anos<sup>2</sup>; faltam experiências sobre o uso da risperidona para pessoas com menos de 13 anos de idade; e a bula do haloperidol informa que foi feita uma pesquisa clínica com 100 crianças e adolescentes hospitalizados, sem especificar suas idades<sup>42</sup>. Assim, a prescrição de medicamentos *off label* depende da avaliação

pessoal do prescritor, da sua própria experiência e de outros clínicos, das fontes de informação que julga relevantes e das relações com o paciente, seus familiares, outros profissionais de saúde e instituições. Estudos apontam para a grande complexidade envolvida na prescrição de medicamentos, que são reflexo da interação de inúmeros fatores científicos, políticos, de relações pessoais etc. Indicam também que, na tomada de decisão sobre a prescrição, há preferência por fontes humanas, sendo a experiência pessoal (direta ou pela interação com demais médicos) considerada a mais relevante<sup>43,44</sup>.

Ressalte-se que o uso *off label* não é proibido, pois há um entendimento que os médicos têm o direito de prescrever medicamentos para usos não autorizados, sendo esta uma prática do Brasil e de outros países, como os EUA<sup>41</sup>.

Vale lembrar que a problemática do uso *off label* de medicamentos em crianças não é exclusiva da seara dos psicotrópicos, sendo uma questão importante na pediatria em geral. Há relatos importantes, em alguns países, da alta prevalência de uso de medicamentos não aprovados ou *off label* em crianças, em unidades cirúrgicas e de internação, em unidades de tratamento intensivo pediátrico e neonatal, assim como em consultórios<sup>45</sup>. Nesse âmbito, discute-se inclusive o surgimento de mais reações adversas a medicamentos sem registro e *off label* do que a medicamentos registrados e usados de acordo com a indicação<sup>46</sup>.

No âmbito internacional, a literatura mostra grande heterogeneidade das prescrições de psicotrópicos na infância, caminhando a *pari passu* com uma tendência de aumento de polifarmacologia nos últimos anos. Há grande variabilidade de substâncias usadas para os mesmos transtornos, com diferentes níveis de produção de evidências<sup>47</sup>. A *polifarmacologia* se define como o uso simultâneo ou consecutivo de mais de um medicamento, englobando a *co-farmácia* (tratamento de transtornos diferentes com dois ou mais medicamentos), a *farmacoterapia combinada* (mais de um medicamento para um mesmo transtorno), a *medicação psicotrópica concomitante* (uso de mais de um medicamento para um único ou diferentes sintomas ou transtornos) e *farmacoterapia psicotrópica múltipla* (prescrição de dois ou mais psicotrópicos, de classes diferentes, durante o intervalo de sete dias)<sup>48</sup>.

A polifarmacologia pode ocorrer devido à falta de efetividade da monoterapia, à tentativa de diminuir seus efeitos adversos, ou em decorrência da severidade dos sintomas. Por exemplo, uma pesquisa realizada com crianças de até três

anos identificou o uso de 30 diferentes tipos de combinações de medicamentos para o único diagnóstico de TDAH<sup>49</sup>.

Comer et al.<sup>50</sup> discutem os riscos decorrentes desta prática, uma vez que grande parte dos estudos sobre o uso concomitante de psicotrópicos em crianças não é controlada nem cegada, ou avaliam apenas medicamentos da mesma classe. Outros estudos debatem que o uso concomitante ou sequencial pode potencializar seus efeitos adversos, anular seus resultados terapêuticos, ou até produzir consequências letais. Tal é o caso de mortes súbitas em função do uso combinado de substâncias como a fluoxetina e o metilfenidato<sup>48</sup>, e a síndrome serotoninérgica, em que 20% dos casos têm curso fatal<sup>51</sup>.

Depreende-se desse cenário que é preciso intensificar pesquisas referentes à utilização de medicamentos *off label* e às orientações para prescrições. Isto pode ajudar a preservar a segurança e eficácia dos tratamentos ofertados e garantir a racionalização e o aperfeiçoamento dos procedimentos de controle. Ressaltem-se as iniciativas de algumas autoridades reguladoras de diferentes países para tentar minimizar essas lacunas, como Brasil<sup>52</sup>, Canadá<sup>53</sup> e Europa<sup>54</sup>.

### Ética e pesquisa em saúde na infância

Uma parte importante de medicamentos usados com frequência em crianças não é autorizada pelas agências reguladoras. Isso ocorre, muitas vezes, porque os ensaios clínicos são inconclusivos sobre os riscos, benefícios e efeitos adversos dos medicamentos, sem evidências suficientes que justifiquem seu uso. Além disso, há poucos ensaios clínicos com populações consideradas vulneráveis, como é o caso das crianças, especialmente na primeira infância. E quando há, é comum que as pesquisas longitudinais tenham um tempo de coorte muito estreito, não ultrapassando algumas semanas<sup>55-57</sup>, de modo que pouco se conhece sobre os efeitos do seu uso continuado. É exemplar nesse sentido uma revisão realizada pelo Ministério da Saúde que analisou estudos sobre os efeitos da risperidona para sintomas associados ao autismo. Nos ensaios levantados, o que se convencionou chamar *longo prazo* nunca ultrapassou seis meses<sup>58</sup>, mostrando as limitações do acompanhamento longitudinal dos estudos.

Dentre os problemas do acompanhamento a curto prazo está a impossibilidade de se identificar efeitos adversos e insensibilidade ao medicamento em função do seu uso contínuo. Existem indícios de que o uso a longo prazo dos psico-

tropicos provoca, tanto no cérebro de adultos quanto de crianças, um processo de cronificação dos ditos transtornos mentais<sup>5</sup>. Um exemplo dos malefícios a longo prazo é evidenciado em um projeto chamado *Risperdal Boys*. É um trabalho fotográfico que dá visibilidade a casos de rapazes norte-americanos que fizeram uso da risperidona ainda quando crianças, tendo sido acometidos por um efeito indesejado irreversível, a ginecomastia. Com o passar dos anos, muitos deles precisaram realizar mastectomias. Estima-se que mais que 18 mil pessoas tenham processado a indústria farmacêutica nos Estados Unidos devido a efeitos indesejados desse medicamento<sup>59</sup>.

A prática do uso de medicamentos *off label* para a primeira infância constitui um paradoxo ético, que se deve à tentativa de proteger essa população de tratamentos iatrogênicos, assim como do caráter experimental dos ensaios clínicos. Por um lado, são prescritos medicamentos *off label*, cujos efeitos positivos e negativos são pouco conhecidos por evidências científicas; por outro, há importantes limitações éticas e regulatórias na realização de pesquisas clínicas na infância, para diferentes classes de medicamentos. Segundo Santos et al.<sup>60</sup>, nos ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos não são incluídos pacientes pediátricos, de modo que sua eficácia, segurança e seus efeitos adversos só se tornam conhecidos na prática clínica. Tais autores problematizam o uso empírico, pós-comercialização, de tais medicamentos em crianças, consideradas, pelas características acima citadas, como *órfãos terapêuticos*.

Para Coelho<sup>61</sup>, as particularidades fisiológicas dessa faixa etária demandam propriedades específicas dos medicamentos e suas formas terapêuticas. A autora refere-se a *dados assustadores*, em que cerca de 50% dos medicamentos não apresentam evidências satisfatórias. A maior parte dos estudos de eficácia e segurança dos agentes farmacológicos psiquiátricos foi realizado com base em adultos, cabendo aos clínicos a decisão sobre a sua possível aplicação a crianças, grupo biologicamente mais vulnerável aos seus efeitos indesejáveis<sup>62</sup>.

Nas pesquisas de medicamentos, os estudos das fases I, II e III investigam questões como a farmacocinética, a eficácia e a toxicidade das substâncias<sup>63</sup>, seja na fase I, pré-clínica, como nas fases clínicas, com seres humanos. Por muito tempo as crianças não foram incluídas nos ensaios clínicos, fazendo uso dos medicamentos apenas na fase IV, pós-comercialização, de modo que acabavam sendo submetidas a práticas clínicas

não controladas<sup>63</sup>. No caso específico dos Estados Unidos, Angell<sup>64</sup> mostra que a indústria farmacêutica justifica uma parte importante de seus gastos ao escamotear as estratégias de marketing utilizadas sob a égide das pesquisas de fase IV.

As exigências éticas de pesquisas protegem as crianças da exposição a riscos consideráveis, tanto pelo uso das substâncias testadas como pelas formas de obter seus resultados (através de exames de sangue, por exemplo), mas muitas crianças fazem uso desses medicamentos sem haver o rastreamento de seus efeitos. É comum o acompanhamento fragmentado dos pacientes, que migram entre instituições e têm um itinerário terapêutico marcado por muitos serviços e especialistas<sup>65</sup>. Além disso, mesmo quando as crianças são por muito tempo acompanhadas em um único serviço, seus atendimentos são interrompidos ou desviados ao se tornarem maiores de idade, o que contribui para a pulverização dos dados sobre o uso dos medicamentos.

Por isso a importância de se notificar às agências reguladoras o aparecimento de efeitos inesperados ou não previstos dos medicamentos. No Brasil, isso pode ser feito através do Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária, por profissionais de saúde ou quaisquer cidadãos. Através desse sistema, podem-se registrar e monitorar queixas sobre medicamentos e produtos<sup>63</sup>.

Um desafio importante nesse debate é o acesso à informação científica associado à atuação da indústria farmacêutica voltada para orientação da prescrição médica. A maior parte dos resultados dos ensaios clínicos são publicados no contexto de um mercado oligopolizado em que prevalecem periódicos de acesso fechado<sup>66</sup>, favorecendo primordialmente pesquisadores ligados a universidades e centros de pesquisa. Desta forma, muitos clínicos têm acesso somente a informações sintetizadas por manuais e tratados, sem conhecer os problemas e contradições inerentes às pesquisas, que, aliás, são atravessadas por grandes conflitos de interesse e pela interferência substancial da indústria farmacêutica. Além disso, não são poucos os desafios presentes no exercício de uma leitura crítica de pesquisas publicadas, podendo levar a aproximações e interpretações equivocadas de seus resultados<sup>67</sup>, e distinguir evidências relevantes de irrelevantes<sup>68</sup>.

### Considerações finais

O artigo discutiu questões centrais ligadas à prescrição e ao uso de psicotrópicos no tratamento

de transtornos mentais e comportamentais em crianças e, mais especificamente, na primeira infância. Esforço esse de aproximação de uma temática complexa e ligada à tendência internacional de aumento de crianças diagnosticadas e tratadas com estratégias psicofarmacológicas. O uso de psicotrópicos para a primeira infância é ainda muito pouco conhecido no Brasil, sendo urgentes estudos epidemiológicos nesta área. Somente assim se poderá conhecer a realidade brasileira, enfrentando mais apropriadamente os desafios que se colocam a partir daí.

Embora não tenhamos encontrado publicações que abordem especificamente uma possível dissimetria entre as práticas concretas e as pesquisas clínicas e epidemiológicas no Brasil sobre a psicofarmacologização da infância e seus efeitos, os artigos nacionais e internacionais pesquisados apontam para um aumento significativo de crianças diagnosticadas e tratadas com psicofármacos. É o que mostra, por exemplo, o levantamento realizado pela Anvisa quanto ao uso do metilfenidato<sup>11</sup>. Por outro lado, nota-se, nacionalmente, haver lacunas significativas no que diz respeito ao conhecimento da eficácia e da segurança de tais substâncias para a população infantil e mais especificamente na primeira infância.

Assim, uma questão fundamental emerge deste campo. Trata-se da diferença entre as evidências científicas produzidas (sobre a segurança, a eficácia e os efeitos dos medicamentos) e as práticas exercidas nos consultórios particulares e serviços públicos. Há uma inconsistência nas notificações de efeitos adversos não previstos, e também são insuficientes as informações oficiais sobre o uso de psicotrópicos na primeira infância.

O Brasil carece de pesquisas que apontem as vias pelas quais caminha a psicofarmacologização da infância no país. Há um processo errático da produção científica e as informações às quais o clínico tem acesso. Se os livros-textos e os materiais informativos das indústrias farmacêuticas oferecem compilações dos resultados das pesquisas, não apresentam as incongruências inerentes aos processos das pesquisas, reduzindo as dissonâncias que lhes são próprias.

Nesse cenário, é importante investir em políticas públicas que contribuam para a centralização das informações e as divulguem. Faz-se necessário um sistema de alimentação de dados sobre a prescrição e distribuição nas farmácias públicas e privadas com dados precisos sobre o perfil dos consumidores nos receituários dos medicamentos controlados. É preciso, nesse âmbito, a identificação clara da idade ou data de nasci-

mento dos usuários, contribuindo para levantamentos epidemiológicos nesse sentido.

Até que haja maior sistematização das informações sobre a prescrição e a dispensação de medicamentos com receita controlada, assim como

os resultados dessas práticas para as crianças que delas fazem uso, haverá grandes dificuldades em conhecer os hábitos brasileiros neste sentido e controlá-los apropriadamente. O que, aliás, faz-se absolutamente urgente.

## Colaboradores

MNR Pande participou de todas as etapas da pesquisa. PDC Amarante e TWF Baptista participaram da construção do argumento do artigo, análise e discussão da literatura, escrita e revisão do manuscrito.

## Referências

1. Faraone S, Barcala A, Torricelli F, Bianchi E, Tamburino MC. Discurso médico y estrategias de marketing de la industria farmacéutica en los procesos de medicación de la infancia en Argentina. *Interface (Botucatu)* 2010; 14(34):485-498.
2. Moynihan R, Henry D. The fight against Disease Mongering: generating knowledge for action. *PLoS Med* 2006; 3(4):e191.
3. Frances A. The new crisis in confidence in psychiatric diagnosis. *Ann Intern Med* 2013; 159(3):221-222.
4. Angell M. A epidemia de doença mental. *Piauí* [periódico na Internet]. 2011 [acessado 2017 Ago 23]; 59:s/p. Disponível em: <http://piaui.folha.uol.com.br/materia/a-epidemia-de-doenca-mental/>
5. Whitaker R. *Anatomia de uma epidemia: pílulas mágicas, drogas psiquiátricas e o aumento assombroso da doença mental*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2017.
6. World Health Organization (WHO). *Caring for children and adolescents with mental disorders: setting WHO directions*. Genebra: WHO; 2003.
7. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Caminhos para uma política de saúde mental infante-juvenil*. Brasília: MS; 2005.
8. Conrad P. *The medicalization of society: on the transformation of human conditions into treatable disorders*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 2007.
9. Williams SJ, Martin P, Gabe J. The pharmaceuticalisation of society? A framework for analysis. *Sociol Health Illn* 2011; 33:710-725.
10. Esher A, Coutinho T. Uso racional de medicamentos, farmacêuticalização e usos do metilfenidato. *Cien Saude Colet* 2017; 22(8):2571-2580
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Prescrição e consumo de metilfenidato no Brasil: identificando riscos para o monitoramento e controle sanitário. *Boletim de Farmacoepidemiologia SNGPC* 2012; 2(2):1-14.



12. Machado-Vieira R, Schwartzaupt AW, Frey BN, Lenadro JJ, Ceresér KMM, Silveira LN et al. Neurobiologia do transtorno de humor bipolar e tomada de decisão na abordagem psicofarmacológica. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* 2003; S.1:88-105.
13. Asbahr FR. Transtornos ansiosos na infância e adolescência: aspectos clínicos e neurobiológicos. *J Pediatr* 2004; 80(2):28-34.
14. Maia CRM, Rohde LA. Psicofármacos para o tratamento de transtornos de ansiedade em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. *Rev Bras Psiquiatr* 2006; 29(1):72-79.
15. Greenhill LL. The use of psychotropic medication in preschoolers: indications, safety and efficacy. *Can J Psychiatr* 1998; 43(6):576-581.
16. Coyle JT. Psychotropic drug use in very young children. *JAMA* 2000; 283(8):1059-1060.
17. Connor DF. Preschool attention deficit hyperactivity disorder: A review of prevalence, diagnosis, neurobiology, and stimulant treatment. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23(1S):S1-S9.
18. Olfson M, Crystal S, Huang C, Gerhard T. Trends in antipsychotic drug use by very young, privately insured children. *J Am Acad Child Psy* 2010; 49(1):13-23.
19. Constantine RJ, Tandon R, McPherson M, Andel R. Early diagnoses and psychotherapeutic medication treatment experiences of a cohort of children under 6 years old who received antipsychotic treatment in Florida's Medicaid Program. *J Child Ado Psychop* 2011; 21(1):79-84.
20. Bufferd SJ, Dougherty LR, Carlson GA, Rose S, Klein DN. Psychiatric disorders in preschoolers: continuity from ages 3 to 6. *Am J Psychiatr* 2012; 169(11):1157-1164.
21. Drury S, Gleason MM. A delicate brain: ethical and practical considerations for the use of medications in very young children. *Psychiatr Times* 2012; 20(3):s/p.
22. Bugni VM, Terreri MTSLRA, Nunes NAC, Len CA, Barbosa CMPL, Hilário MOE. Síndrome DRESS e lúpus eritematoso sistêmico juvenil em menina de dois anos de idade. *Rev Bras Reumatol* 2008; 48(4):256-260.
23. US Food & Drug Administration (FDA). *Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers* [página na Internet]. 2017 [acessado 2018 Jan 26]. Disponível em: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm>
24. Kailas L, Sugunan S, Bindu GS, Thomas CC. A case of neuroleptic malignant syndrome in an infant. *Indian J Pediatr* 2014; 81(10):1115-1116.
25. Ninan A, Stewart SL, Theall LA, Katuwapitiya S, Kam C. Adverse Effects of Psychotropic Medications in Children: Predictive Factors. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23(3):218-225.
26. McIntyre R, Jerrell JM. Metabolic and Cardiovascular Adverse Events Associated With Antipsychotic Treatment in Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162(10):929-935.
27. Silva JC, Schafer C, Bonfiglio MS. A medicalização da infância e o processo psicoterápico. *Barbaroi* 2013; 39:70-86.
28. Moreira MT, Sakae TM, Blatt CR, Remor KVT. Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade: prevalência e uso de psicofármacos em crianças de um ambulatório no sul de Santa Catarina. *Arq Catarin Med* 2017; 46(3):106-117.
29. Rohde LA, Tramontina S. O tratamento farmacológico do transtorno bipolar na infância e adolescência. *Rev Psiq Clin* 2005; 32(S1):117-127.
30. Rocha TBM, Zeni CP, Caetano SC, Kieling C. Mood disorders in childhood and adolescence. *Rev Bras Psiquiatr* 2013; 35(S1):S22-S31.
31. Rocha GP, Batista BH, Nunes ML. Orientações ao pediatra sobre o manejo das drogas psicoativas e antiepilépticas. *J Pediatr* 2004; 80(2 Supl.): S45-S55.
32. Silva JC, Dullius CE, Castoldi DR. A relação entre o uso de psicofármacos e o processo de psicoterapia na infância. *Rev Psicol* 2011; 2(1):86-94.
33. Brasil. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. *Diário Oficial da União* 1998; 19 maio.
34. Caliman LV, Domitrovic N. Uma análise da dispensa pública do metilfenidato no Brasil: o caso do Espírito Santo. *Physis* 2013; 23(3):879-902.
35. Iriart C, Iglisias Ríos L. Biomedicalización e infância: transtorno de déficit de atención e hiperactividad. *Interface (Botucatu)* 2012; 16(43):1011-1023.
36. Minde K. The use of psychotropic medication in preschoolers: some recent developments. *Can J Psychiatr* 1998; 43:571-575.
37. Zito JM, Safer DJ, Reis S, Gardner JF, Boles M, Lynch F. Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA* 2000; 283(8):1025-1030.
38. Zito JM, Safer DJ, Valluri S, Gardner JF, Korelitz JJ, Mattison DR. Psychotherapeutic medication prevalence in Medicaid-insured preschoolers. *J Child Ado Psychop* 2007; 17(2):195-203.
39. Schwarz A. *Thousands of toddlers are medicated for A.D.H.D., report finds, raising worries* [página na Internet]. The New York Times; 2014 [acessado 2014 Ago 20]. Disponível em: [http://www.nytimes.com/2014/05/17/us/among-experts-scrutiny-of-attention-disorder-diagnoses-in-2-and-3-year-olds.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2014/05/17/us/among-experts-scrutiny-of-attention-disorder-diagnoses-in-2-and-3-year-olds.html?_r=0)
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Glossário* [página na Internet]. [acessado 2013 Out 24]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos+-+Comercializacao+-+Pos+-+Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Glossario>
41. Nobre PFS. Prescrição off-label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Cien Saude Colet* 2013; 18(3):847-854.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Bulário eletrônico* [página na Internet]. [acessado 2017 Ago 24]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)
43. Camargo Júnior KR. Sobre palheiros, agulhas, doutores e o conhecimento médico: o estilo de pensamento dos clínicos. *Cad Saude Publica* 2013; 19(4):1163-1174.
44. Pepe VLE, Castro CGSO. A interação entre prescritores, dispensadores e pacientes: informação compartilhada como possível benefício terapêutico. *Cad*

- Saude Publica* 2000; 16(3):815-822.
45. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Jr M, Prociandy RS, Silveira RC. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. *J Pediatr* 2012; 88(6):465-470.
  46. Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev Bras Saude Matern Infant* 2004; 4(4):341-349.
  47. Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ, Greenhill LL, Kowatch RA, Lieberman AF, Luby JL, Owens J, Scahill LD, Scheeringa MS, Stafford B, Wise B, Zeanah CH. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Psy* 2007; 46(12):1532-1572.
  48. Zonfrillo MR, Penn JV, Leonard HL. Pediatric Psychotropic Polypharmacy. *Psychiatry (Edgmont)* 2005; 2(8):14-19.
  49. Rappley MD, Mullan PB, Alvarez FJ, Eneli IU, Wang J, Gardiner JC. Diagnosis of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Use of Psychotropic Medication in Very Young Children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999; 153(10):1039-1045.
  50. Comer JS, Olsson M, Mojtabei R. National Trends in Child and Adolescent Psychotropic Polypharmacy in Office-Based Practice, 1996-2007. *J Am Acad Child Psy* 2010; 49(10):1001-1010.
  51. Cavallazzi LO, Grezesiuk AK. Síndrome serotoninérgica associada ao uso de paroxetina. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(3-B):886-889.
  52. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças*. Brasília: MS; 2017.
  53. Institute for Safe Medication Practices Canada. National Collaborative: top five drugs reported as causing harm through medication error in paediatrics. *ISMP Canada Safety Bull* 2009; 9 (6):1-4.
  54. European Medicines Agency (EMA). *Paediatric Regulation* [página na Internet]. 2016 [acessado 2018 Jan 26]. Disponível em: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000068.jsp&mid=WC\\_0b01ac0580025b8b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp&mid=WC_0b01ac0580025b8b)
  55. Emslie GJ, Heiligenstein JH, Wagner, KD, Hoog SL, Ernest DE, Brown E, Nilsson M, Jacobson JG. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41(10):1205-1215.
  56. Corrêa Filho AG, Denardin D, Silva TL, Pianca TG, Rohde LA. Ensaio clínico com risperidona versus metilfenidato em crianças e adolescentes com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e retardo mental moderado. *Rev HCPA* 2003; 23(Supl.):211.
  57. Riahi F, Tashakori A, Abdi L. Comparison between the efficacies of Risperidone with Haloperidol in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) among preschoolers: a randomized double-blind clinical trial. *Electron Physician* 2016; 8(9):2840-2848.
  58. Brasil, Ministério da Saúde (MS). *Risperidona no Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - 123*. Brasília: MS; 2014.
  59. Risperdal Boys. *Risperdal causes breast growth in boys* [página na Internet]. [acessado 2017 Ago 03] Disponível em: [risperdalboys.com](http://risperdalboys.com)
  60. Santos DB, Batista LAA, Lima LDA, Coelho HL. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. *R Bras Farm Hosp Serv Saúde* 2011; 2(1):26-30.
  61. Coelho HLL. *CEENSP: Estudos de utilização de medicamentos em Pediatria* [página na Internet]. [acessado 2014 Out 22]. Disponível em: <http://www5.ensp.fiocruz.br/biblioteca/home/exibedetalhesBiblioteca.cfm?ID=15995&Tipo=B>
  62. Brasil HHA, Belisário Filho JF. Psicofarmacoterapia. *Rev Bras Psiquiatr* 2000; 22(Supl. 2):42-47.
  63. Carvalho ML. O desafio do uso off label de medicamentos. *Rev Paul Pediatr* 2016; 34(1):1-2.
  64. Angell M. *A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Record; 2010.
  65. Favero-Nunes MA, Santos MA. Itinerário terapêutico percorrido por mães de crianças com transtorno autístico. *Psicol Reflex Crit* 2010; 23(2):208-221.
  66. Camargo Jr KR. A indústria de publicação contra o acesso aberto. *Rev Saude Publica* 2012; 46(6):1090-1094.
  67. Vieira S, Hossne WS. Como ler um artigo científico [editorial]. *Pesqui Odontol Bras* 2001; 15(2):18-19.
  68. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, Gaissemaier W, Gigerenzer G. Do physicians understand cancer screening statistics? A national survey of primary care in the United States. *Ann Intern Med* 2012; 156(5):340-349.

Artigo apresentado em 29/09/2017

Aprovado em 25/09/2018

Versão final apresentada em 27/09/2018