

ANTIDEPRESSIVOS E SUICÍDIO NOS ADOLESCENTES

Manuela SILVA, Daniel SAMPAIO

RESUMO

Sendo o comportamento suicidário um sintoma nuclear e o mais temido da doença depressiva, foi com grande preocupação que os técnicos de saúde mental e a população mais directamente visada receberam os avisos das agências reguladoras do medicamento dos EUA e do Reino Unido sobre a emergência de comportamento suicidário em crianças e adolescentes tratados com antidepressivos.

Neste artigo revemos a literatura sobre a controvérsia iniciada em 2003 com a reanálise dos dados de ensaios clínicos com inibidores selectivos da recaptção da serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors – SSRIs). Após a leitura de meta-análises, de estudos observacionais e de estudos ecológicos, concluímos que os SSRIs são um tratamento com alguma eficácia e de uma forma geral seguro na perturbação depressiva major adolescente, mas cuja utilização requer uma decisão ponderada e discutida. Fazemos algumas recomendações clínicas, realçando que todos os jovens medicados com antidepressivos devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao comportamento suicidário e a eventuais efeitos secundários.

SUMMARY

ANTIDEPRESSANTS AND SUICIDE IN ADOLESCENTS

M.S., D.S.: Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental. Hospital de Santa Maria. Lisboa

In recent years, drug regulation agencies from the US and the UK have issued warnings concerning the emergence of suicidal behavior in children and adolescents treated with antidepressants. As suicidal behavior is the most feared of the core symptoms of depression, these warnings were naturally met with great concern by mental health care technicians and afflicted patients and families.

In this article we have conducted a review of the literature discussing the controversy that originated in 2003 with the reanalysis of data from clinical trials with selective serotonin reuptake inhibitors. Following our review of meta-analyses, observational studies and ecological studies, we found that SSRIs show some efficacy and are generally safe in the treatment of adolescent depressive disease, provided that the clinical decision to prescribe them is properly weighed and discussed. We make some clinical recommendations, underscoring that adolescents who are medicated with antidepressants must be carefully monitored with regard to suicidal behavior and eventual adverse effects.

© 2011 CELOM

INTRODUÇÃO

O suicídio na adolescência é uma realidade complexa, perturbadora e que transporta grande carga emocional, pela impotência que traduz face à *necessidade de consolo impossível de satisfazer*¹, pela importância do número de anos de vida perdidos e pelas repercussões devastadoras em familiares e amigos. É também um grave problema de saúde pública, já que, mundialmente, o suicídio é a terceira causa de morte entre os adolescentes², sendo a taxa anual de suicídio por 100.000 de 0,5 para raparigas e de 0,9 para rapazes entre os cinco e os 14 anos e de 12,0 para raparigas e 14,2 para rapazes entre os 15 e os 24 anos³. Estudos epidemiológicos revelam que 30% dos adolescentes referem ideação suicida nalguma altura das suas vidas e que 10% fazem tentativas de suicídio⁴.

A prevenção do suicídio adolescente passa pela redução dos seus factores de risco, estando bem estabelecida a relação entre o suicídio e a depressão, estimando-se que 60% dos suicídios aconteçam no contexto de uma depressão⁵. Sabemos que 4 a 8% dos adolescentes no mundo têm depressão *major*, sendo a probabilidade de recaída após dois anos de 40% e de 70% após cinco anos⁶. É também conhecido que 5 a 10% dos suicídios ocorrem nos quinze anos após o primeiro episódio depressivo e que o risco suicida aumenta durante um episódio depressivo *major* e é influenciado pela duração da depressão⁷. Associada à diminuição do rendimento escolar, a dificuldades nas relações interpessoais, ao uso de substâncias e ao aumento do risco de tentativas de suicídio, a depressão pode ser devastadora para o percurso académico e social do adolescente e pode afectar negativamente as relações familiares.

Para uma clarificação de conceitos convém referir que, sob a designação de *comportamentos suicidários*⁸, descrevemos fenómenos diversos. Assim, *suicídio* é a *autodestruição provocada por um acto executado pelo sujeito com intenção de pôr termo à vida, tentativa de suicídio* é o *gesto autodestrutivo não fatal de automutilação ou autoenvenenamento* e *para-suicídio* é o *acto não fatal no qual um indivíduo inicia deliberadamente um comportamento não habitual que lhe causará dano, se não houver intervenção de outrem, ou deliberadamente ingere uma substância em excesso face à habitual prescrição, com intuito de provocar alterações que o sujeito desejou – situações sem intenção de morte*. Apesar destes fenómenos estarem ligados e de haver uma sobreposição parcial das populações que os concretizam, pode ser enganador apresentá-los numa hierarquia unidimensional⁹, já que

estão associados a diferentes factores de risco e até a bases fenomenológicas distintas.

Em Outubro de 2003, a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA emitiu um alerta sobre relatos de *eventos possivelmente relacionados com suicídio* e de tentativas de suicídio em crianças e adolescentes medicados com inibidores selectivos da recaptação da serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e o escitalopram). Em Dezembro de 2003, a *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHPR) do Reino Unido, após revisão dos dados de 13 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, concluiu que a eficácia destes fármacos não estava claramente demonstrada e que havia um aumento de pensamentos suicidários nos jovens que os tomavam, contra-indicando a prescrição de praticamente todos os antidepressivos abaixo dos 18 anos (a fluoxetina foi o único antidepressivo que considerou apresentar um balanço positivo entre riscos e benefícios). Em Outubro de 2004, a FDA ordenou que fosse colocado um aviso (*black box warning*) nas caixas de todos os antidepressivos indicando estarem associados a um aumento do risco de ideação e comportamentos suicidários em doentes com idades inferiores a 18 anos, aprovando apenas a utilização da fluoxetina. Em 2 de Maio de 2007 a FDA alargou o aviso para jovens com idades entre os 18 e os 24 anos.

A preocupação inicial baseara-se num relatório da GlaxoSmithKline sugerindo um aumento do risco de *eventos adversos possivelmente relacionados com suicídio* em doentes pediátricos depressivos tratados com a paroxetina. A FDA conduziu então uma meta-análise de 24 ensaios clínicos controlados e aleatorizados de curta duração em crianças e adolescentes medicados com SSRIs, na qual se identificou um aumento para o dobro (de 2% para 4%) dos relatos de ideação e/ou de tentativas de suicídio em relação ao placebo¹⁰. Não ocorreu nenhum suicídio nestes estudos.

Um ponto crucial neste debate foi questionar, desde logo, se os antidepressivos aumentariam o risco de comportamento suicidário acima do que é causado pela doença subjacente, a depressão *major*, ela própria a principal causa de suicídio.

O mecanismo de acção biológico dos antidepressivos é aumentar a disponibilidade de monoaminas na fenda sináptica. Apesar deste efeito central ocorrer em poucas horas, o efeito antidepressivo necessita de até oito semanas de tratamento diário para se tornar clinicamente evidente¹¹. Tipicamente, no início da terapia a melhoria traduz-se numa diminuição da lentificação psicomotora e no aumento dos níveis de energia, melhorando, após semanas de tratamento, os sentimentos de baixa auto-estima, a culpa,

a autodesvalorização e a ideação suicida. Por esta razão, no tratamento da depressão há uma fase precoce crítica durante a qual os doentes devem ser cuidadosamente avaliados em relação à ideação suicida, especialmente porque estão a ser tratados com fármacos que podem, eles mesmos, ser usados como método de suicídio. A constatação desta *dissociação iniciativa-humor* precoce é, desde há muito, reconhecida como factor de risco para o comportamento suicidário, sendo aconselhadas consultas frequentes, psicoterapia de apoio e a escolha de antidepressivos sedativos e/ou co-medicação com benzodiazepinas na fase inicial do tratamento⁹.

OBJECTIVO

Esta revisão pretende fornecer informação actualizada sobre a utilização dos inibidores selectivos da recaptção da serotonina na depressão adolescente e discutir a sua controversa alegada associação ao suicídio adolescente.

MATERIAL E MÉTODOS

Procedeu-se a uma revisão da literatura sobre esta temática, pesquisando artigos no *Pubmed* e na *Medline* usando como palavras-chave *adolescent*, *antidepressants*, *suicidal behavior* e *suicide* e utilizando referências relevantes das bibliografias dos artigos identificados e de revisões prévias. Os estudos revistos incluíram ensaios clínicos aleatorizados, meta-análises, estudos observacionais e estudos fármaco-epidemiológicos.

RESULTADOS

Antidepressivos e suicídio na população geral

Nos EUA, entre 1952 e 1992 o suicídio em adolescentes e jovens adultos quase triplicou¹², verificando-se uma descida regular das taxas de suicídio a partir de 1990, com um aumento brusco entre 2003 e 2004. Vários factores têm sido apontados como possíveis causas da descida das taxas de suicídio, como a redução da utilização de drogas e álcool, a obrigatoriedade de usar filtros catalíticos nos automóveis que diminuem as emissões de monóxido de carbono, o *boom* económico nos anos 90 e a introdução de regulamentos de segurança em relação às armas em alguns estados¹³. O aumento do tratamento antidepressivo fornece uma explicação complementar para o declínio do suicídio adolescente.

Estudos na Suécia¹⁴, na Dinamarca¹⁵, na Noruega¹⁶, na Finlândia¹⁷, na Hungria¹⁸, na Austrália¹⁹ e nos EUA^{13,20} sugerem uma relação inversa entre a taxa de prescrição

de antidepressivos e o suicídio na adolescência, sugerindo que os antidepressivos têm um papel protector no risco de suicídio²¹. Estudos em Itália²² e na Islândia²³ não encontraram esta associação, enquanto que estudos na Irlanda do Norte²⁴ e no Reino Unido²⁵ a encontraram apenas para os grupos etários acima dos 30 anos. O maior estudo ecológico sobre esta relação, conduzido em 27 países entre 1980 e 2000 (controlando idade, sexo, emprego e taxas de divórcio) concluiu que vendas mais elevadas de SSRIs estão associadas a menores taxas de suicídio²⁶.

Um estudo realizado entre 1991 e 2000 na Austrália com adolescentes com idade acima dos 15 anos reportou resultados contraditórios: os investigadores não observaram diminuição na incidência global do suicídio apesar do aumento da prescrição de antidepressivos, mas os grupos com mais elevada exposição aos antidepressivos tiveram uma diminuição da incidência do suicídio¹⁹.

Dois estudos conduzidos nos EUA com populações exclusivamente pediátricas encontraram uma redução das taxas de suicídio com o aumento do uso de antidepressivos^{13,27}. No primeiro estudo, foi examinada a taxa de suicídio em jovens entre os 10 e os 19 anos e a variação na taxa de prescrição de antidepressivos em 588 regiões dos EUA, entre 1990 e 2000. Por cada aumento de 1% da taxa de prescrição de antidepressivos verificou-se um decréscimo da taxa de suicídio de 0,23 por 100.000 adolescentes por ano, controlando a composição étnica regional, o rendimento médio e os médicos *per capita*. Entre 1990 e 2000 verificou-se uma correlação significativamente positiva entre a prescrição de antidepressivos por região e o suicídio nessa região. Isto tanto pode significar que a prescrição de antidepressivos aumenta o risco de suicídio, como pode simplesmente significar que comunidades com taxas de suicídio mais elevadas tendem a ter doença psiquiátrica mais grave, o que aumenta as taxas de prescrição. Esta segunda interpretação é fortalecida pelo facto de os autores terem encontrado uma relação inversa significativa entre a variação da prescrição nas diversas regiões e a variação do suicídio nas regiões correspondentes. Por outras palavras, quando se aumenta a prescrição de SSRIs, o suicídio tende a diminuir. No segundo estudo, foram usados os dados nacionais por condado relativos ao suicídio nos EUA e concluiu-se que as taxas de suicídio em crianças entre os cinco e os 14 anos, durante o período 1996 a 1998, eram mais baixas em condados onde eram mais elevados os números de prescrição de SSRI, controlando sexo, etnia, rendimento e acesso a cuidados de saúde mental.

Um estudo na Inglaterra²⁸ concluiu que o aumento da prescrição de antidepressivos esteve associado de forma

estatisticamente significativa à redução das taxas de mortalidade por suicídio.

Assim, de uma forma geral, os estudos fármaco-epidemiológicos sugerem fortemente que a utilização mais alargada de antidepressivos no tratamento da depressão é um factor importante para descida das taxas de mortalidade por suicídio ao nível das populações.

Estudos usando registos *post-mortem* não suportam a associação entre SSRIs e suicídio em jovens. Andersen et al¹⁵ estudaram os suicídios ocorridos entre 1991 e 1995 na ilha de Funen (Dinamarca). Dos 390 casos estudados, apenas 17% tinham mais de 10 dias de tratamento com antidepressivos ou internamento psiquiátrico nos 30 dias prévios ao suicídio e 74,1% não tinham qualquer tratamento antidepressivo nos 30 dias prévios. Isacson et al²⁹ usaram os registos nacionais da Suécia relativos à investigação toxicológica forense de suicídios entre 1992 e 2000, não detectando SSRIs em nenhum dos 52 suicidas com idades inferiores a 15 anos, apesar de sete crianças terem estado expostas a outros antidepressivos. Entre os adolescentes entre os 15 e os 19 anos de idade, o tratamento com SSRIs foi associado a um risco relativo de suicídio inferior ao do tratamento com não-SSRIs (risco relativo RR=0,14 –95% confidence interval CI=0.05-0.43). Num estudo com os registos nacionais da Dinamarca incluindo todos os jovens entre os 10 e os 17 anos tratados com antidepressivos de 1995 a 1999, Sondergard et al³⁰ concluíram que dos 42 suicidas nenhum tinha sido tratado com SSRIs nas duas semanas prévias ao suicídio. Apesar de ser reportado um aumento do risco de suicídio em jovens tratados com SSRIs em relação aos não tratados com SSRIs numa análise inicial (RR=19,21 – 95% CI=6,77-54,52), a análise ajustada para o contacto com hospital psiquiátrico (um marcador da gravidade da doença) já não era significativa (RR=4,47 – 95% CI=0,95-20,96), apesar da tendência ser na direcção do aumento de risco. Os dados destes estudos apoiam outras investigações toxicológicas do suicídio em adolescentes em que muito poucos suicidas testam positivo para antidepressivos na autópsia³¹, indicando a gravidade do não tratamento da eventual depressão subjacente.

Antidepressivos e suicídio em amostras clínicas de doentes depressivos

Jureidini et al³² analisaram em detalhe sete ensaios clínicos controlados e aleatorizados que foram publicados sobre antidepressivos no tratamento de crianças deprimidas. Concluíram não haver benefício significativo do tratamento antidepressivo sobre o placebo. Também concluíram que os efeitos adversos, incluindo o risco de comportamento suicidário, tinham sido desvalorizados pelos autores dos

quatro maiores estudos examinados nessa revisão. Em contraste com estes achados nas crianças, Khan et al³³ não encontraram diferenças no risco suicidário entre doentes adultos tratados com antidepressivos e com placebo numa análise da FDA a nove antidepressivos.

Whittington et al³⁴ fizeram uma meta-análise incluindo dados não publicados e concluíram que para os novos antidepressivos (com excepção da fluoxetina) os riscos ultrapassavam os benefícios. Calcularam os riscos relativos de comportamento suicidário para os diversos fármacos e concluíram que era maior para a venlafaxina (RR=13,77 – 95% CI 1,83-103,61) e menor para a fluoxetina (RR=1,26 – 95% CI 0,36-4,40).

Numa meta-análise de 702 ensaios clínicos aleatorizados com doentes de todas as idades, Fergusson et al³⁵ encontraram um aumento significativo de tentativas de suicídio com SSRIs quando comparando com o placebo (OR 2,28), mas não detectaram diferença significativa entre SSRIs e placebo em relação ao suicídio consumado.

Numa outra meta-análise de ensaios clínicos com jovens tratados com antidepressivos de nova geração³⁶, concluiu-se que haveria um pequeno aumento do risco a curto prazo de ideação ou comportamento suicidário, sem qualquer suicídio consumado.

Uma meta-análise mais recente de 27 ensaios clínicos concluiu que, em doentes pediátricos, os benefícios dos antidepressivos ultrapassavam o risco (aumento de 0,7% do risco absoluto) de ideação e tentativas de suicídio³⁷.

No único estudo caso-controlo reportado que compara tentativas de suicídio e suicídios associados à exposição a antidepressivos *versus* nenhuma exposição em deprimidos graves, Olfson et al³⁸ concluíram que a taxa de utilização de antidepressivos era significativamente mais elevada nos jovens com tentativas de suicídio após alta hospitalar do que nos jovens sem tentativa de suicídio após alta hospitalar (36,1%; OR=1,52 – 95% CI=1,12-2,07); não se observou qualquer associação em adultos entre os 19 e os 64 anos. Entre os antidepressivos mais recentes, a venlafaxina apareceu associada ao risco mais elevado de tentativa de suicídio. Os jovens tratados com antidepressivos também consumavam significativamente mais o suicídio (OR=15,62 – 95% CI=1,65-infinito), apesar dos dados se referirem a apenas a 8 suicídios. Apesar de terem adoptado diversas medidas para controlar o confundimento pela indicação, os autores não conseguiram controlar variáveis clínicas com importância na prescrição de antidepressivos, como a gravidade e a duração da depressão, a persistência da ideação suicida e a história de tentativas de suicídio.

Martinez et al³⁹ examinaram o comportamento autodestrutivo e o suicídio em 146.095 pacientes com um

dignóstico recente de depressão e medicados com SSRIs ou com antidepressivos tricíclicos (ADT) e não encontraram diferenças no risco de suicídio, mas encontraram um aumento do risco de comportamento autodestrutivo em doentes com idade inferior a 18 anos medicados com SSRIs (OR=1,59 – 95% CI=1,01-2,50), indicando que os doentes com história de episódios autodestrutivos recebiam mais frequentemente um SSRI. Jick et al⁴⁰ estudaram as tentativas de suicídio em doentes entre os 10 e os 19 anos medicados com fluoxetina, paroxetina, amitriptilina ou dotieipina, entre 1993 e 1999. Compararam 555 casos que tentaram o suicídio nos 90 dias após a prescrição de um desses fármacos com 2.062 controlos que tentaram o suicídio mas não tinham sido medicados. Os doentes com história de tentativas de suicídio eram medicados mais frequentemente com SSRIs do que com outros antidepressivos e havia um maior risco de tentativa de suicídio nos nove dias após a prescrição (OR=4,07 – 95% CI 2,89-5,74). Não houve diferença no risco de comportamento suicidário entre os quatro fármacos.

Valuck et al⁴¹ conduziram um estudo de coorte nos EUA com mais de 24.000 pedidos de reembolso de seguro de saúde para adolescentes com idades entre os 12 e os 18 anos a quem tinha sido diagnosticada recentemente depressão *major*, a quem tinha sido prescrito antidepressivo ou ambos, entre Janeiro de 1997 e Março de 2003. O tratamento com SSRIs não estava significativamente associado a risco de tentativa de suicídio após ajustamento do potencial confundimento pela indicação (*Hazard Ratio*=1,59 – 95% CI=0,89-2,82). Os adolescentes tratados com antidepressivos durante mais de 180 dias tinham menor probabilidade de fazer tentativas de suicídio do que aqueles tratados durante menos de 55 dias (HR=0,34 – 95% CI=0,21-0,55). Num estudo finlandês, Tiihonen et al⁴² usaram dados relativos a 15.390 doentes hospitalizados por qualquer razão. No subgrupo de doentes com 10 a 19 anos que alguma vez tinham tomado antidepressivos, a toma actual de antidepressivo estava associada a um risco aumentado de tentativa de suicídio (RR ajustado=1,91 – CI=1,43-2,55), mas não a um aumento do risco de suicídio consumado. Um estudo de coorte retrospectivo na Nova Zelândia⁴³ concluiu que, quando feita a correcção para os efeitos de confundimento pela idade, pelo género e pela depressão/ideação suicida, existia uma associação entre SSRIs e comportamento suicidário (OR 1,66 – 95% CI 1,23-2,23), mas não com o suicídio (OR 1,28 – 95% CI 0,38-4,35). Observaram que os SSRIs eram prescritos preferencialmente aos doentes mais deprimidos e com maior risco de comportamento suicidário.

A análise destes estudos suscita alguns comentários.

Os ensaios clínicos aleatorizados são considerados os estudos de referência para estabelecer a eficácia e segurança de novos medicamentos. Têm, no entanto, limitações⁴⁴: habitualmente os participantes não são representativos da população de doentes (são excluídos os indivíduos com sério risco suicida, por exemplo) e podem não conseguir detectar efeitos adversos ou protectores raros ou retardados pelo tamanho relativamente pequeno das amostras e pelo curto período de *follow-up*⁴⁵. Em relação aos ensaios clínicos que estiveram na base dos avisos emitidos pelo FDA e pela MHRA, leram-se críticas a alguns dos seus aspectos metodológicos: além de não ter sido consistente a classificação de *acontecimentos suicidas*, estes foram espontaneamente relatados e retrospectivamente identificados, em vez de definidos com rigor no início dos ensaios clínicos e prospectivamente pesquisados⁴⁶; nos ensaios clínicos não houve nenhum suicídio, sendo a ideação suicida usada como substituto do suicídio (*surrogate marker*)^{43,47}.

As meta-análises realizadas têm concluído existir um aumento do risco de ideação e comportamento suicidário. O número agregado de estudos aumenta o seu poder estatístico, mas o período de estudo é curto (seis semanas) e é questionável, uma vez mais, que a ideação suicida possa funcionar como substituto de suicídio (*surrogate marker*).

Os estudos naturalísticos observacionais estudam os riscos na prática clínica, em grandes amostras de sujeitos. No entanto, as conclusões são difíceis de tirar, já que é difícil determinar a associação entre um tratamento e um desfecho (*outcome*) quando o desfecho está ele mesmo fortemente associado à condição a ser tratada⁴³. O confundimento pela indicação (*confounding by indication*), pelo qual os doentes são seleccionados para um tratamento específico devido ao diagnóstico ou gravidade do quadro clínico, pode levar à conclusão errónea de um tratamento resultar num efeito adverso: por exemplo, por um fármaco ser prescrito com maior probabilidade a um doente com maior risco suicida, pode-se ser levado a pensar erradamente que esse fármaco determina maior risco suicida. As conclusões de muitos dos estudos observacionais são contraditórias, provavelmente pela dificuldade de controlar o confundimento pela indicação, dado que ao prescrever preferencialmente SSRIs aos doentes com maior risco suicida estes antidepressivos aparecem associados a aumento do comportamento suicidário, levando a conclusões erradas de causalidade.

Na sequência dos avisos da FDA e da MHRA, um número crescente de estudos farmaco-epidemiológicos vem examinando os riscos de suicídio associados à exposição a antidepressivos, fornecendo uma perspectiva *no mundo real* dos seus potenciais benefícios e efeitos adversos⁴⁸.

Relação temporal entre o comportamento suicidário e a exposição ao antidepressivo

A questão de saber se os antidepressivos aumentam ou não o risco de comportamento suicidário em crianças e adolescentes após o início da sua toma foi examinada em dois estudos. Simon et al⁴⁹ examinaram a associação entre a toma de antidepressivo e o suicídio e as tentativas de suicídio em 82.285 episódios de depressão envolvendo 65.103 doentes que iniciaram medicação antidepressiva entre Janeiro de 1992 e Junho de 2003. Os adolescentes tinham um risco de tentativa de suicídio quatro vezes superior ao dos adultos (314/100.000 vs. 78/100.000). No entanto, tal como nos adultos, o risco era mais elevado no mês antes de iniciar o tratamento e diminuía 60% após o início da medicação. Posteriormente, Simon e Savarino⁵⁰ compararam a taxa de tentativas de suicídio nos 90 dias antes e nos 180 dias após início de antidepressivo ou de psicoterapia e observaram que a incidência de tentativas de suicídio em adultos e em doentes com idade inferior a 25 anos era mais elevada no mês antes de começar o tratamento.

Impacto dos avisos reguladores na prescrição de antidepressivos

Seis estudos encontram reduções significativas da prescrição de antidepressivos em doentes pediátricos após os avisos reguladores nos EUA e no Reino Unido. Também começa a surgir alguma evidência de que o aviso da FDA dirigido aos jovens a tomar SSRIs também terá tido consequências no tratamento da depressão de adultos na comunidade⁵¹. O estudo de Nemeroff et al⁵² concluiu que, nos EUA, após os avisos reguladores, se verificou um *desvio* do acompanhamento pelos cuidados de saúde primários para as consultas de psiquiatria. Num estudo de Libby et al⁵³, também nos EUA, concluiu-se que, após o aviso regulador, a taxa de diagnóstico de novos casos de depressão diminuiu bruscamente nos cuidados de saúde primários, com menor prescrição de antidepressivos, sendo colocada pelos autores a hipótese de corresponder a uma mudança na prática clínica, mas também a uma mudança da atitude das famílias, mais relutantes em pedir ajuda e em relatar sintomas depressivos. Outro estudo nos EUA⁵⁴ concluiu que, contrariamente às recomendações e à expectativa, a frequência de consultas de doentes com novos episódios depressivos tratados com antidepressivos não aumentou após o aviso da FDA.

Impacto dos avisos reguladores nas taxas de suicídio juvenil

Nos EUA, as taxas de suicídio em crianças e

adolescentes até aos 19 anos subiram 18,2% entre 2003 e 2004, o primeiro aumento significativo do suicídio juvenil em mais de uma década e a maior variação anual na taxa de suicídio num quarto de século (a segunda maior tendo sido a diminuição de 11,1% do suicídio entre 1998 e 1999)⁵⁵. Quando se analisam os dados relativos às idades compreendidas entre os 10 e os 24 anos, a maior subida da taxa de suicídio aconteceu nas raparigas entre os 10 e os 14 anos (75,9%), seguido pelas raparigas entre os 15 e os 19 anos (32,3%) e pelos rapazes entre os 15 e os 19 anos (9,0%)⁵⁶. O aumento da taxa de suicídio após os avisos reguladores foi também pronunciado na Holanda, onde ocorreu um aumento de 49% na taxa de suicídio em jovens entre 2003 e 2005, coincidindo com uma diminuição de 22% da prescrição de SSRI no mesmo período de tempo⁵⁷. Alguns especialistas defendem que a brusca subida no suicídio juvenil é o resultado directo dos avisos colocados nas caixas de antidepressivos e subsequente descida da prescrição destes fármacos⁵⁸. No entanto, é prematuro tirar conclusões causais acerca da subida ocorrida num ano até estarem disponíveis dados referentes a vários anos consecutivos para comparação. Um estudo no Reino Unido⁵⁹ observou uma redução significativa dos antidepressivos prescritos a jovens após os avisos reguladores, não associada a variação na taxa de comportamento suicidário. Um estudo no Canadá⁶⁰ descreve que, após o aviso regulador, a taxa de prescrição de antidepressivos em crianças e adolescentes diminuiu (14%), o número de consultas por depressão diminuiu e a taxa de suicídio aumentou (25%).

Antidepressivos e comportamento suicidário

A frequência mais elevada de comportamento suicidário com antidepressivos em relação ao placebo coloca algumas questões. Significará que os antidepressivos induzem mais comportamentos suicidários que o placebo⁴⁶? Que os antidepressivos previnem mais o suicídio em doentes graves, mas que provocam comportamentos suicidários (ou os previnem menos frequentemente) em doentes menos graves e não suicidas? Que os SSRIs não conseguem melhorar o comportamento suicidário associado à depressão, que precipitam novos comportamentos suicidários ou que levam alguns doentes a reportar ou a agir a ideação ou os comportamentos suicidários já existentes⁶¹?

Tem sido defendido que um dos mecanismos que poderia explicar este aumento de risco seria o da *activação comportamental*, o aumento da impulsividade, agitação, irritabilidade, acatísia, ansiedade e insónia que aproximadamente 3 a 8% das crianças e adolescentes que tomam SSRIs desenvolvem, sintomas que devem ser

diferenciados da mania ou da hipomania⁶².

Outra hipótese de explicação seria o estado de activação bem conhecido desde Kraepelin (*aumento da actividade antes da melhoria do humor*), recentemente apelidado de *síndrome de activação*⁴⁶.

É também provável que uma percentagem substancial de crianças e adolescentes deprimidos tenha, na realidade, uma doença bipolar e vários autores têm defendido que o aumento do risco suicidário se verifica pela precipitação da doença bipolar subjacente. A polaridade inicial da doença bipolar é frequentemente a depressão e os antidepressivos na doença bipolar podem induzir ciclagem rápida e uma viragem maníaca ou mista. Um risco de suicídio aumentado é particularmente característico dos estados mistos⁶³.

Rihmer e Akiskal⁴⁶, revendo vários estudos, concluem que os 3-4% de crianças “deprimidas” que se tornam suicidas devem constituir primariamente a população bipolar de início precoce, em que a frequência de estados mistos é superior a 70%.

Outras explicações para o comportamento suicidário com os antidepressivos passariam pela não adesão ao tratamento, resultando em ausência de resposta, pelos sintomas de descontinuação e pelas variações de polimorfismos genéticos, com aumento da susceptibilidade aos efeitos adversos⁶².

Eficácia dos antidepressivos

A eficácia dos antidepressivos em crianças e adolescentes, questão fundamental, tem sido objecto de alguma investigação, com resultados nem sempre conclusivos:

Os antidepressivos tricíclicos (imipramina, nortriptilina e amitriptilina) não têm eficácia superior ao placebo, apresentando grande letalidade em *overdose* e efeitos secundários⁶⁴.

Dois ensaios clínicos não publicados com a venlafaxina não demonstraram eficácia superior à do placebo, ainda que uma reanálise dos dados tenha demonstrado eficácia em adolescentes⁶⁴.

O bupropion demonstrou alguns benefícios no tratamento da depressão em crianças com comorbidade com hiperactividade e défice de atenção⁶⁴.

Os ensaios clínicos com a fluoxetina demonstraram uma melhoria significativa em relação ao placebo⁶⁵. A fluoxetina é o único fármaco aprovado para o tratamento da depressão na criança e no adolescente nos EUA. As taxas de resposta (redução significativa da gravidade dos sintomas, habitualmente 50%) foram de cerca de 30%-40% nos grupos placebo e de 50%-60% nos grupos tratados com fluoxetina.

O estudo da equipa TADS⁶⁶ comparou a fluoxetina, a terapia cognitivo-comportamental, a fluoxetina combinada com terapia cognitivo-comportamental e o placebo em 439 sujeitos com idades entre os 12 e os 17 anos durante 12 semanas. 61% dos tratados com fluoxetina responderam ao tratamento, com 71% de resposta nos tratados com fluoxetina combinada com terapia cognitivo-comportamental (resultado estatisticamente significativo), 43% nos tratados com terapia cognitivo-comportamental e 35% nos tratados com placebo.

Num ensaio clínico com a paroxetina surgiram resultados positivos, mas sem diferença estatisticamente significativa. Foram conduzidos outros dois ensaios clínicos, que não encontraram diferença em relação ao placebo⁶².

Foram realizados dois ensaios com a sertralina, também com vantagem em relação ao placebo, mas sem significado estatístico⁶⁵.

Foram realizados dois estudos controlados com o citalopram, um evidenciando superioridade estatisticamente significativa sobre o placebo, outro sem evidência de eficácia⁶⁵.

Recomendações clínicas

No tratamento dos adolescentes deprimidos tem que se encontrar o equilíbrio entre o possível agravamento ou aparecimento de comportamento suicidário e o risco, ainda maior, de nada fazer⁶⁷. Assim, os clínicos devem estar vigilantes em relação ao aparecimento destes efeitos adversos dos antidepressivos. São pontos importantes no acompanhamento de adolescentes deprimidos:

Confirmar o diagnóstico e, perante a suspeita de depressão *major*, fazer uma avaliação cuidadosa, questionando sobre ideação ou comportamento suicidário.

Informar o doente e/ou a família sobre a doença e sobre opções de tratamento.

Só prescrever um antidepressivo se se tratar de um episódio depressivo *major* moderado a grave.

Se for necessário tratamento farmacológico, iniciar com uma dose baixa (equivalente a 5-10 mg de fluoxetina) e aumentar a dose a cada duas semanas até ao máximo necessário (fluoxetina em primeira linha).

Associar psicoterapia (a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal demonstraram ser as psicoterapias de maior eficácia em ensaios clínicos controlados⁶⁸⁻⁷⁰).

Monitorizar cuidadosamente a ideação suicida, especialmente nas primeiras semanas de tratamento, bem como a hostilidade, a agitação e a mania.

Instruir a família para monitorizar qualquer

agravamento da depressão e o agravamento ou surgimento de ideação ou comportamento suicidário.

Marcar consultas frequentes (consultas semanais no primeiro mês após o início do tratamento, quinzenais no segundo mês e uma consulta aos três meses).

CONCLUSÃO

Os estudos revistos apontam para conclusões contraditórias sobre os efeitos dos SSRIs: a sua utilização em alguns doentes aumenta o risco de comportamento suicidário no início do tratamento e o aumento do seu uso tem estado associado à redução das taxas de suicídio. As meta-análises detectaram um aumento do risco de *eventos relacionados com o suicídio espontaneamente reportados* em doentes medicados com SSRIs em relação ao placebo. Os estudos fármaco-epidemiológicos, de forma geral, não encontraram evidência de um aumento ou encontraram uma diminuição do risco específico dos SSRIs. A opinião de muitos autores, perante esta controvérsia, é de que *os benefícios dos antidepressivos parecem ser muito superiores aos riscos de ideação ou de tentativas de suicídio em todas as indicações*^{37,71}. Estes dados devem ser tidos em conta na decisão de medicar um adolescente deprimido. É possível que o efeito adverso dos antidepressivos no comportamento suicidário difira entre indivíduos, pelo que é necessária mais investigação para identificar os factores de risco e os mecanismos que podem contribuir para o aumento de risco suicidário com os SSRIs.

Segundo Kutcher e Gardner⁷² a terapêutica com SSRIs (particularmente a fluoxetina e o citalopram) pode ser considerada na decisão terapêutica da depressão pós-pubertária. Assim, o tratamento com antidepressivos estará indicado como primeira linha em jovens com depressão *major* de gravidade moderada a grave, com ou sem psicoterapia, devendo ser assegurada a cuidadosa monitorização do comportamento suicidário.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

- DAGERMAN S: A nossa necessidade de consolo é impossível de satisfazer. Lisboa: Fenda 2004
- ANDERSON RN: Deaths: leading causes for 2000. Nat Vital Stat Rep 2002;50:1-85
- PELKONEN M, MARTTUNEN M: Child and adolescent suicide: epidemiology, risk factors and approaches to prevention. *Pediatr Drugs* 2003;5(4):243-263
- EVANS E, HAWTON K, RODHAM K, DEEKS J: The prevalence of suicidal phenomena in adolescents: a systematic review of population-based studies. *Suicide Life Threat Behav* 2005;35:239-250
- MANN J, EMSLIE G, BALDESSARINI R et al: ACNP task force report on SSRIs and suicidal behaviour in youth. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:473-492
- BIRMAHER B, RYAN ND, WILLIAMSON DE et al: Childhood and adolescent depression: a review of the past 10 years. Part I. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(11):1427-39
- HJALMARSSON L, CORCOS M, JEAMMET P: Indication des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine au cours d'un épisode dépressif majeur chez l'enfant et l'adolescent (benefices/risques). *Encéphale* 2005;31:309-316
- SANTOS N, SAMPAIO D: Adolescentes em risco de suicídio: a experiência do Núcleo de Estudos do Suicídio. *Psiqu Clin* 1997;18(3):187-194
- MÖLLER H, BALDWIN D, GOODWIN G et al: Do SSRIs or antidepressants in general increase suicidality? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(suppl 3):3-23
- HAMMAD T, LAUGHRENT, RACOOSIN J: Suicidality in pediatric treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-9
- LICINIO J, WONG M: Depression, antidepressants and suicidality: a critical appraisal. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4(2):165-171
- Centers for Disease Control and Prevention: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0031539/m0031539.asp>. [Acedido em 20 de Abril de 2009]
- OLFSON M, SHAFFER D, MARCUS S, GREENBERG T: Relationship between antidepressant medication treatment and suicide in adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:978-982
- CARLSTEN A, WAERN M, EKEDAHN A, RANSTRAM J: Antidepressant medication and suicide in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:525-530
- ANDERSEN UA, ANDERSEN M, ROSHOLM JU, GRAM LF: Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:458-465
- RETTSTOL N: Death due to overdose from antidepressants: experiences from Norway. *Acta Psychiatr Scand* 1993;suppl 371:28-32
- OHBERG A, VOURI E, KLAUKKA T, LONNQVIST J: Antidepressants and suicide mortality. *J Affect Disord* 1998;50:225-333
- RIHMER Z: Do SSRIs increase the risk of suicide among depressives even if they are taking only placebo? *Psychoter Psychosom* 2003;72:357-8
- HALL WD, MANT A, MITCHELL PB et al: Association between antidepressant prescribing and suicide in Australia, 1991-2000: trend analysis. *BMJ* 2003;326:1008-13
- GRUNEBURN MF, ELLIS SP, LI S, OQUENDO MA, MANN JJ: Antidepressants and suicide risk in the United States, 1985-1999. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1456-62
- ISACSSON G, RICH CL: Antidepressant drug use and suicide prevention. *Internat Rev Psychiatry* 2005;17(3):153-162
- BARBUI C, CAMPOMORI A, D'AVANZO B, NEGRI E, GARATTINI S: Antidepressant drug use in Italy since the introduction of SSRIs: national trends, regional differences and impact on suicide rates. *Psychiatric Epidemiol* 1999;34:152-6
- HELGASON T, TÓMASSON H, ZOEGA T: Antidepressants and public health in Iceland. *Br J Psychiatry* 2004;184:157-162
- KELLY CB, ANSARI T, RAFFERTY T, STEVENSON M:

- Antidepressant prescribing and suicide rate in Northern Ireland. *Eur Psychiatry* 2003;18:325-8
25. GUNNELL D, MIDDLETON N, WHITLEY E, DORLING D, FRANKEL S: Why are suicide rates rising in young men but falling in the elderly? A time-series analysis of trends in England and Wales 1950-1998. *Soc Sci Med* 2003;57:595-611
26. LUDWIG J, MARCOTTE DE: Antidepressants, suicide and drug regulation. *J Policy Anal Manage* 2005;24:249-272
27. GIBBONS R, HUR K, BHAUMIK D, MANN J: The relationship between antidepressant prescription rates and rate of early adolescent suicide. *Am J Psychiatry* 2006;163:1898-1904
28. MORGAN O, GRIFFITHS C, MAJEED A: Association between mortality from suicide in England and antidepressant prescribing: an ecological study. *BMC Public Health* 2004;4:63
29. ISACSSON G, HOLMGREN P, AHLNER J: Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of suicide: a controlled forensic database study of 14857 suicides. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:286-290
30. SONDERGARD L, KVIST K, ANDERSEN PK, KESSING LV: Do antidepressants precipitate youth suicide? A nationwide pharmacoepidemiological study. *Europ Child Adolesc Psychiatry* 2006;15(4):232-240
31. LEON AC, MARZUK PM, TARDIFF K, BUCCIARELLIA, PIPER TM, GALEA S: Antidepressants and youth suicide in New York City, 1999-2002. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(9):1054-8
32. JUREIDINI JN et al: Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *BMJ* 2004;328:879-883
33. KHANA, KHAN S, KOLTS R, BROWN W: Suicide rates in clinical trials of SSRIs, other antidepressants and placebo: analysis of FDA reports. *Am J Psychiatry* 2003;160:790-2
34. WHITTINGTON CJ, KENDALL T, FONAGY P et al: Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 2004;363:1341-5
35. FERGUSSON D, DOUCETTE S, GLASS KC et al: Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:396-402
36. DUBICKA B, HADLEY S, ROBERTS C: Suicidal behaviour in youths with depression treated with new-generation antidepressants. *Br J Psychiatry* 2006;189:393-8
37. BRIDGE J, IYENGAR S, SALARY C et al: Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment. *JAMA* 2007;297(15):1683-96
38. OLFSO M, MARCUS S, SHAFFER D: Antidepressant drug therapy and suicide in severely depressed children and adults. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:865-872
39. MARTINEZ C, RIETBROCK S, WISE L et al: Antidepressants treatment and the risk of fatal and non-fatal self harm in first episode depression: nested case-control study. *BMJ* 2005;330:389
40. JICK H, KAYE J, JICK S: Antidepressants and the risk of suicidal behaviours. *JAMA* 2004;292(3):338-343
41. VALUCK R, LIBBY A, SILLS M, GIESE A, ALLEN R: Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study. *CNS Drugs* 2004;18(15):1119-32
42. TIHONEN J, LONNQVIST J, WAHLBECK K, KLAUKKA T, TANSKANEN A, HAUKKA J: Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(12):1358-67
43. DIDHAM R, McCONNELL D, BLAIR H, REITH D: Suicide and self-harm following prescription of SSRIs and other antidepressants: confounding by indication. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(5):519-525
44. HALL W: How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? *Lancet* 2006;367:1959-62
45. VITIELLO B, RIDDLE MA, GREENHILL LL et al: How can we improve the assessment of safety in child and adolescent psychopharmacology? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42(6):634-641
46. RIHMER Z, AKISKAL H: Do antidepressants treat (en) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant-suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord* 2006;94(1-3):3-13
47. KLEIN D: The flawed basis for FDA post-marketing safety decisions: the example of anti-depressants and children. *Neuropsychopharmacol* 2006;31:689-699
48. BRIDGE J, AXELSON D: The contribution of pharmacoepidemiology to the antidepressant-suicidality debate in children and adolescents. *Int Rev Psychiatry* 2008;20(2):209-214
49. SIMON G, SAVARINO J, OPERSKALSKI B, WANG P: Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:41-7
50. SIMON G, SAVARINO J: Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am J Psychiatry* 2007;164:1029-34
51. VALUCK RJ, LIBBY AM, ORTON HD, MORRATO EH, ALLEN R, BALDESSARINI RJ: Spillover effects on treatment of adult depression in primary care after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007;164(8):1198-1205
52. NEMEROFF C, KALALI A, KELLER M et al: Impact of publicity concerning pediatric suicidality data on physician practice patterns in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:466-472
53. LIBBY A, BRENT D, MORRATO E, ORTON H, ALLEN R, VALUCK R: Decline in treatment of pediatric depression after FDA advisory on risk of suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2007;164:884-891
54. MORRATO E, LIBBY A, ORTON H et al: Frequency of provider contact after FDA advisory on risk of pediatric suicidality with SSRIs. *Am J Psychiatry* 2008;165:42-50
55. HAMILTON BE, MININO AM, MARTIN JA, KOCHANEK KD, STROBINO DM, GUYER B: Annual summary of vital statistics: 2005. *Pediatrics* 2007;119(2):345-60
56. LUBELL KM, KEGLER SR, CROSBY AE, KARCH D: Suicide trends among youths and young adults aged 10-24 years-United States, 1990-2004. *Morbidity and mortality weekly report* 2007;56:905-8
57. GIBBONS R, BROWN C, HUR K et al: Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2007;164:1356-63
58. COUZIN J: Psychopharmacology. Study questions antidepressive risks. *Science* 2007;316:354
59. WHEELER B, GUNNELL D, METCALFE C, STEPHENS P, MARTIN R: The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United States: ecological study. *BMJ* 2008;336:542-5
60. KATZ L, KOZYRSKYJ A, PRIOR H, ENNS M, COX B, SAREEN J: Effect of regulatory warnings on antidepressant prescription rates, use of health services and outcomes among children, adolescents and young adults. *Can Med Assoc J* 2008;178(8):1005-11
61. MANN J, EMSLIE G, BALDESSARINI R et al: ACNP task force report on SSRIs and suicidal behaviour in youth. *Neuropsychopharmacol*

2006;31:473-492

62. BIRMAHER B, BRENT D: Should we use antidepressants for the treatment of major depressive disorder in children and adolescents? *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(2):89-90
63. BERK M, DODD A: Are treatment emergent suicidality and decreased response to antidepressants in younger patients due to bipolar disorder being misdiagnosed as unipolar depression? *Med Hypotheses* 2005;65(1):39-43
64. BOYLAN K, ROMERO S, BIRMAHER B: Psychopharmacologic treatment of pediatric major depressive disorder. *Psychopharmacol* 2007;191:27-38
65. CHEUNG AH, EMSLIE GJ, MAYES TL: The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *CMAJ* 2006;174(2):193-200
66. Treatment for Adolescents with Depressions Study (TADS) TEAM: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression. *JAMA* 2004;292(7):807-820
67. BRENT D: Antidepressants and pediatric depression – the risk of doing nothing. *N Engl J Med* 2004;351(16):1598-1601
68. BRENT D, HOLDER D, KOLKO D et al: A clinical psychotherapy trial for adolescent depression comparing cognitive, family and supportive therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:877-885
69. HARRINGTON R, WHITTAKER J, SHOEBRIDGE P, CAMPBELL F: Systematic review of efficacy of cognitive behavior therapies in childhood and adolescent depressive disorder. *BMJ* 1998;316:1559-63
70. MUFSON L, DORTA KP, WICKRAMARATNE P et al: A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:577-84
71. GOLDNEY R: Antidepressants and suicide in young people. *Med J Australia* 2007;187:586-7
72. KUTCHER S, GARDNER M: Use of selective serotonin reuptake inhibitors and youth suicide: making sense from a confusing story. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:65-69