www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v. 30, n. 164, 2026 | DOI: 10.69849/sbb54c93

O efeito no cérebro em desenvolvimento: a neurotoxicidade dos medicamentos psiquiátricos.

Effects on the developing brain: the neurotoxicity of psychiatric medications.

Mariana Silva de Melo[1]
Orientador (a): Adrielly Lorrane Azevedo Melo[2]

RESUMO

O Trabalho de Conclusão de Curso intitulado "O Efeito no Cérebro em Desenvolvimento: A Neurotoxicidade dos Medicamentos Psiquiátricos", de autoria de Mariana Silva de Melo, apresenta uma revisão narrativa de literatura com o objetivo de analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre os impactos negativos dos medicamentos psiquiátricos em crianças e adolescentes. A justificativa científica do estudo parte do aumento expressivo do uso de psicofármacos nessa faixa etária nas últimas décadas, acompanhado por um corpo crescente de evidências sobre efeitos adversos potencialmente graves em uma população particularmente vulnerável. O trabalho destaca que dados sobre segurança estão disponíveis para apenas uma pequena parcela dos eventos adversos avaliados, evidenciando lacunas significativas no conhecimento sobre a segurança da maioria dos psicofármacos utilizados em jovens. Além disso, a literatura concentra-se majoritariamente em estudos de curto prazo, insuficientes para capturar eventos adversos raros, porém graves, ou efeitos de longo prazo sobre o desenvolvimento neurológico, cognitivo e metabólico. A justificativa de impacto social aponta que as evidências sistematizadas podem subsidiar a formulação de políticas públicas voltadas à saúde mental infantojuvenil e a organização dos serviços de atenção psicossocial, reforçando a necessidade de fortalecimento de abordagens não farmacológicas baseadas em evidências, como psicoterapias e intervenções psicossociais, frequentemente subutilizadas. A identificação de grupos particularmente vulneráveis, como

[1] Acadêmico(a) do curso de Psicologia do Instituto de Ensino e Pesquisa do Planalto Central – Faculdade Mauá Go. E-mail: amarianamepsiquerh@gmail.com
[2] Orientador(a). Docente do curso de Enfermagem do Instituto de Ensino e Pesquisa do Planalto Central – Faculdade Mauá - GO. E-mail: professoradrielly@gmail.com

crianças pré-púberes e aquelas expostas à polifarmácia prolongada, pode orientar a criação de protocolos de monitoramento mais rigorosos e estratégias preventivas, contribuindo para a redução da iatrogenia e para a promoção de uma cultura de uso racional de medicamentos.

O problema de pesquisa que orienta o estudo é: quais são os principais efeitos adversos associados ao uso de medicamentos psiquiátricos em crianças e adolescentes, e como esses impactos negativos se manifestam em termos metabólicos, endócrinos, neurológicos e comportamentais nessa população em desenvolvimento? Com base na literatura revisada, os principais efeitos adversos manifestam-se de forma distinta conforme a classe medicamentosa, com impactos significativos sobre o desenvolvimento físico, metabólico, endócrino, neurológico e comportamental. O objetivo geral do trabalho é analisar criticamente as evidências científicas disponíveis sobre os impactos negativos dos medicamentos psiquiátricos em crianças e adolescentes. Os objetivos específicos incluem descrever os principais efeitos adversos associados às diferentes classes de psicofármacos utilizados na população infantojuvenil, como antidepressivos, antipsicóticos, medicamentos para TDAH e estabilizadores de humor; avaliar a magnitude e a gravidade dos riscos metabólicos, endócrinos, cardiovasculares, neurológicos e psiquiátricos documentados na literatura, com ênfase em suas particularidades em relação à população adulta; discutir as implicações clínicas dos efeitos adversos de longo prazo e da síndrome de abstinência decorrente da interrupção de psicofármacos; identificar lacunas de conhecimento e áreas prioritárias para futuras pesquisas na área da psicofarmacologia infantojuvenil; e analisar o impacto da polifarmácia e da prescrição off-label sobre o perfil de segurança dos medicamentos psiquiátricos em crianças e adolescentes.

A metodologia adotada consiste em uma revisão narrativa de literatura com caráter descritivo e abordagem qualitativa. A busca por artigos científicos foi realizada no período de agosto de 2026, utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, além de consultas a periódicos especializados de referência nas áreas de psiquiatria infantil e farmacologia, tais como World Psychiatry, Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry e Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.

Palavras-chave: Psicofármacos; Crianças e adolescentes; Efeitos adversos; Neurotoxicidade; Segurança medicamentosa; Psicofarmacologia infantojuvenil; Polifarmácia; Prescrição offlabel; Saúde mental infantojuvenil; Desenvolvimento neurológico.

ABSTRACT

The final course project titled “The Effect on the Developing Brain: The Neurotoxicity of Psychiatric Medications,” authored by Mariana Silva de Melo, presents a narrative literature review aimed at critically analyzing available scientific evidence regarding the negative impacts of psychiatric medications on children and adolescents. The scientific rationale for the study stems from the significant increase in the use of psychotropic drugs within this age group over the last few decades, coupled with a growing body of evidence concerning potentially serious adverse effects in a particularly vulnerable population. The work highlights that safety data are available for only a small fraction of the adverse events assessed, revealing

significant gaps in knowledge regarding the safety of most psychotropic drugs used by young people. Furthermore, the literature focuses primarily on short-term studies, which are insufficient for capturing rare but serious adverse events or long-term effects on neurological, cognitive, and metabolic development. Regarding its social impact, the study suggests that the systematized evidence could inform the formulation of public policies for child and adolescent mental health and the organization of psychosocial care services, while underscoring the need to strengthen evidence-based non-pharmacological approaches—such as psychotherapy and psychosocial interventions—which are frequently underutilized. Identifying particularly vulnerable groups, such as pre-pubertal children and those exposed to prolonged polypharmacy, could guide the development of more rigorous monitoring protocols and preventive strategies, thereby contributing to the reduction of iatrogenic harm and the promotion of a culture of rational medication use.

The research question guiding this study is: what are the primary adverse effects associated with the use of psychiatric medications in children and adolescents, and how do these negative impacts manifest in metabolic, endocrine, neurological, and behavioral terms within this developing population? Based on the literature reviewed, these adverse effects manifest differently depending on the class of medication, with significant impacts on physical, metabolic, endocrine, neurological, and behavioral development. The general objective of this work is to critically analyze the available scientific evidence regarding the negative impacts of psychiatric medications on children and adolescents. Specific objectives include: describing the main adverse effects associated with the various classes of psychotropic drugs used in the pediatric and adolescent population—such as antidepressants, antipsychotics, medications for ADHD, and mood stabilizers; evaluating the magnitude and severity of metabolic, endocrine, cardiovascular, neurological, and psychiatric risks documented in the literature, with an emphasis on how these differ from those observed in the adult population; discussing the clinical implications of long-term adverse effects and withdrawal syndromes resulting from the discontinuation of psychotropic drugs; identifying knowledge gaps and priority areas for future research in pediatric and adolescent psychopharmacology; and analyzing the impact of polypharmacy and off-label prescribing on the safety profile of psychiatric medications in children and adolescents.

The methodology adopted consists of a narrative literature review with a descriptive nature and a qualitative approach. The search for scientific articles was conducted in August 2026, using the electronic databases PubMed, Scopus, and Web of Science, in addition to consulting key specialized journals in the fields of child psychiatry and pharmacology, such as *World Psychiatry*, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, and *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*.

Keywords: Psychotropic drugs; Children and adolescents; Adverse effects; Neurotoxicity; Drug safety; Child and adolescent psychopharmacology; Polypharmacy; Off-label prescription; Child and adolescent mental health; Neurodevelopment.

1. INTRODUÇÃO

A infância e a adolescência constituem períodos críticos de maturação neurobiológica, nos quais processos fundamentais como a sinaptogênese, a poda neural e a mielinização ocorrem de forma intensa e sequencial, moldando a arquitetura cerebral e as funções cognitivas, emocionais e comportamentais ao longo da vida (WINNICOTT, 1983). Nesse contexto, o cérebro em desenvolvimento apresenta particular vulnerabilidade a interferências externas, incluindo a exposição a agentes farmacológicos com potencial neurotóxico. Os medicamentos psiquiátricos — classe que abrange antidepressivos, antipsicóticos, psicoestimulantes e estabilizadores de humor — atuam diretamente sobre sistemas de neurotransmissão que desempenham papéis essenciais não apenas na regulação do humor e do comportamento, mas também no próprio amadurecimento cerebral. Conforme apontado por clássicos da teoria psicanalítica e do desenvolvimento infantil, como Donald Winnicott, o ambiente e o suporte emocional primário exercem influências estruturantes sobre o ego em formação; intervenções químicas precoces e descontextualizadas podem interferir diretamente na maturação psíquica e na constituição subjetiva da criança, cujos processos maturativos dependem de vivências relacionais e não apenas de modulação neuroquímica (WINNICOTT, 1983).

Nas últimas décadas, o uso de psicofármacos em crianças e adolescentes cresceu de forma expressiva em escala global. Dados de revisões sistemáticas conduzidas em países nórdicos — região com sistemas de saúde homogêneos e ampla cobertura de registros populacionais — demonstram que o uso de psicotrópicos, exceto ansiolíticos, aumentou na maioria dos países entre 1995 e 2018, ainda que em ritmos distintos: o uso prevalente de antidepressivos foi de duas a quatro vezes maior entre crianças e adolescentes suecos em comparação com seus pares dinamarqueses e noruegueses, enquanto a prevalência de antipsicóticos foi três vezes maior na Finlândia (OLLERUP et al., 2024). Essas disparidades evidenciam que fatores como diretrizes clínicas, cultura médica e disponibilidade de serviços influenciam fortemente a prescrição, independentemente de contextos sanitários similares. No cenário brasileiro, a ampliação do acesso a serviços de saúde mental infantojuvenil, embora represente avanço importante, tem sido acompanhada pela medicalização crescente de demandas comportamentais e emocionais, muitas vezes sem o devido suporte de intervenções psicossociais baseadas em evidências. Paralelamente, a prática de prescrição *off-label* é frequente na psiquiatria infantojuvenil, estimada em 55,2% dos episódios de tratamento com antidepressivos e 80,7% com antipsicóticos, sem que estudos robustos de longo prazo tenham sido conduzidos para essas populações (HUBER et al., 2025).

A despeito desse cenário, persistem lacunas significativas no conhecimento científico sobre a segurança dos psicofármacos nessa faixa etária. Estima-se que dados sobre pelo menos 20% dos 78 eventos adversos avaliados estão disponíveis para apenas seis antidepressivos, oito antipsicóticos, três medicamentos para TDAH e dois estabilizadores de humor, evidenciando a escassez de evidências sobre a segurança da maioria dos psicofármacos utilizados em jovens (SOLMI et al., 2020). Além disso, a literatura concentra-se majoritariamente em estudos de curto prazo, com duração insuficiente para capturar eventos adversos raros, porém graves, ou efeitos de longo prazo sobre o desenvolvimento neurológico, cognitivo e metabólico.

Revisões sistemáticas e meta-análises têm priorizado a eficácia como desfecho primário, tratando a segurança raramente como variável principal nos ensaios clínicos randomizados disponíveis. Ainda persistem incertezas profundas sobre os impactos dos psicofármacos no amadurecimento cerebral, nas funções cognitivas superiores e na saúde física dos jovens ao longo da vida, o que configura uma contradição científica central: enquanto a prescrição se amplia, a base de evidências sobre sua segurança permanece frágil e fragmentada.

Diante desse panorama, a presente revisão narrativa justifica-se pela necessidade de sistematizar e atualizar criticamente o conhecimento sobre os impactos negativos e as alterações fisiológicas provocadas pelos psicofármacos em crianças e adolescentes, integrando evidências de diferentes níveis hierárquicos — desde meta-análises e ensaios clínicos até estudos de coorte em condições de prática real. A síntese crítica dessas informações poderá contribuir para a identificação de áreas prioritárias para futuras investigações, bem como para o aprimoramento das diretrizes clínicas voltadas a essa faixa etária, oferecendo uma visão integrada que articula neurotoxicidade, efeitos metabólicos, endócrinos e implicações para o desenvolvimento psíquico.

Do ponto de vista prático e profissional, o conhecimento aprofundado sobre os efeitos adversos dos psicofármacos na população infantojuvenil possui relevância direta para a atuação de psiquiatras, pediatras, enfermeiros, psicólogos e demais profissionais de saúde mental. Estudos demonstram que crianças apresentam mais eventos adversos a medicamentos psiquiátricos do que adolescentes e adultos, devido a vulnerabilidades biológicas inerentes ao processo de desenvolvimento, incluindo alterações na velocidade de crescimento, distonia, tiques, labilidade afetiva e anormalidades metabólicas (SOLMI et al., 2020). A avaliação da relação risco-benefício na prescrição infantojuvenil exige cautela extrema: enquanto o benefício pretendido reside na contenção de sintomas agudos ou incapacitantes, os riscos envolvem alterações fisiológicas permanentes e toxicidade em tecidos em plena maturação neurobiológica. A barreira hematoencefálica e os sistemas enzimáticos hepáticos e renais em desenvolvimento tornam o cérebro infantil altamente suscetível aos efeitos neurotóxicos dos fármacos. A prática de polifarmácia amplifica significativamente os riscos, com maior número de relatos de eventos adversos associados a combinações de três classes medicamentosas em comparação com duas, e a interrupção abrupta desses medicamentos pode desencadear síndromes de abstinência graves, frequentemente confundidas com recaída ou novo transtorno psiquiátrico, gerando a chamada "cascata de prescrições" (GUPTA; CAHILL; MILLER, 2019). Assim, esta revisão oferece subsídios para decisões clínicas mais informadas, orientando o monitoramento sistemático de efeitos adversos e a implementação de estratégias de desprescrição segura, articuladas por meio de um Plano Terapêutico Singular (PTS), especialmente em populações particularmente vulneráveis, como crianças em acolhimento institucional, que apresentam taxas significativamente mais elevadas de uso de múltiplos psicofármacos.

Em uma perspectiva mais ampla, as evidências sistematizadas neste trabalho podem subsidiar a formulação de políticas públicas voltadas à saúde mental infantojuvenil e a organização dos serviços de atenção psicossocial. O reconhecimento dos riscos associados ao uso indiscriminado de psicofármacos reforça a necessidade de fortalecimento de abordagens não

farmacológicas baseadas em evidências, como psicoterapias e intervenções psicossociais — incluindo o suporte familiar e escolar estruturado por meio do Plano Terapêutico Singular —, frequentemente subutilizadas em razão de barreiras de acesso, cobertura insuficiente por planos de saúde ou escassez de profissionais capacitados. Além disso, a identificação de grupos particularmente vulneráveis — como crianças pré-púberes, cujos efeitos adversos endócrinos e metabólicos podem ser subdiagnosticados, e aquelas expostas à polifarmácia prolongada — pode orientar a criação de protocolos de monitoramento mais rigorosos e a implementação de estratégias preventivas. Por fim, a discussão sobre os efeitos adversos de longo prazo, a neurotoxicidade e a necessidade de diretrizes específicas para a população pediátrica contribui para a redução da iatrogenia e para a promoção de uma cultura de uso racional de medicamentos, com potenciais reflexos positivos na qualidade de vida de crianças e adolescentes em tratamento psiquiátrico.

Para responder a essa questão, realizou-se uma revisão narrativa de literatura com caráter descritivo e abordagem qualitativa. A busca por artigos científicos foi realizada no período de agosto de 2026, utilizando as bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus e Web of Science, além de consultas a periódicos especializados de referência nas áreas de psiquiatria infantil e farmacologia, tais como *World Psychiatry*, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* e *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*. Foram empregados os descritores cadastrados nos vocabulários estruturados DeCS e MeSH — "medicamentos psiquiátricos" (*psychotropic drugs*), "efeitos adversos" (*adverse effects*), "criança" (*child*), "adolescente" (*adolescent*) e "segurança" (*safety*) —, associados entre si pelo operador booleano AND, acrescidos dos termos "polifarmácia" (*polypharmacy*), "uso off-label" (*off-label use*) e "síndrome de abstinência" (*drug withdrawal*) para refinar a busca em aspectos específicos. Como critérios de inclusão, foram selecionadas revisões sistemáticas, metaanálises, meta-revisões, ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos que abordassem diretamente os efeitos adversos de psicofármacos em crianças e adolescentes de 0 a 18 anos, publicados em inglês, português e espanhol entre 2020 e 2026, com exceção de referências clássicas de reconhecida relevância histórica. Foram excluídos estudos focados exclusivamente em populações adultas, artigos que não abordassem especificamente efeitos adversos ou segurança, cartas ao editor, editoriais sem dados originais, resumos de congressos, dissertações, teses e estudos duplicados. A seleção preliminar ocorreu por meio da leitura de títulos e resumos, seguida pela leitura analítica do texto na íntegra dos trabalhos pré-selecionados, empregando-se adicionalmente a técnica de "bola de neve". Ferramentas baseadas em inteligência artificial foram utilizadas como suporte auxiliar na identificação de descritores, organização preliminar dos resultados e sistematização das referências bibliográficas, sendo a análise crítica, a interpretação dos dados e as conclusões do trabalho de inteira responsabilidade da autora.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A fundamentação teórica que se segue está organizada em três eixos temáticos que articulam os conceitos centrais do problema de pesquisa aos achados empíricos mais recentes da

literatura. O primeiro eixo examina os efeitos metabólicos e endócrinos dos antipsicóticos, dimensão na qual as evidências de superioridade dos danos sobre os benefícios tornam-se mais nítidas na população pediátrica. O segundo capítulo volta-se aos antidepressivos e à complexa relação entre eficácia marginal, eventos adversos emergentes e síndrome de abstinência. O terceiro eixo aborda os psicoestimulantes e a questão dos desfechos cardiovasculares, que expõem uma lacuna crucial entre a duração dos ensaios clínicos disponíveis e a cronicidade do uso na prática real

Antipsicóticos na Infância e Adolescência: Efeitos Metabólicos e Endócrinos

Os antipsicóticos de segunda geração (ASG) constituem a classe de psicofármacos cuja prescrição mais cresceu na população infantojuvenil nas últimas duas décadas, especialmente para indicações que extrapolam as aprovações regulatórias originais. Essa expansão ocorreu paralelamente à acumulação de evidências que documentam um perfil de efeitos adversos substancialmente mais grave em crianças e adolescentes do que na população adulta. Rogdaki e colaboradores, em revisão sistemática com meta-análise em rede publicada no *BJPsych Open*, compararam doze antipsicóticos e placebo em 15 ensaios clínicos randomizados envolvendo
2.501 pacientes com idade inferior a 18 anos . Os autores identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os fármacos em praticamente todos os parâmetros metabólicos avaliados, com destaque para o ganho de peso, alterações no perfil lipídico e elevação da prolactina sérica.

Os dados dessa meta-análise revelam magnitudes que merecem atenção clínica particular. Em comparação ao placebo, a clozapina produziu ganho de peso médio de 4,11 kg (IC 95%: -0,55 a 8,77), enquanto a quetiapina elevou o índice de massa corporal em 1,92 kg/m² (IC 95%: 0,16 a 3,68) e os triglicerídeos em 0,62 mmol/L (IC 95%: 0,04 a 1,2) . A risperidona e a paliperidona, frequentemente prescritas em crianças por seu perfil supostamente mais favorável, apresentaram a maior elevação de prolactina — 28,10 ng/mL (IC 95%: 16,23 a 39,96) — superando em muito os valores observados com outros agentes . Esses achados são particularmente preocupantes porque a hiperprolactinemia sustentada na infância e adolescência pode se manifestar como galactorreia, ginecomastia, atraso puberal e comprometimento da densidade mineral óssea, condições que impactam o desenvolvimento endócrino de forma duradoura.

Uma revisão guarda-chuva (*umbrella review*) publicada no *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* consolidou evidências de múltiplas revisões sistemáticas sobre a associação entre antipsicóticos e marcadores da síndrome metabólica em crianças e adolescentes, confirmando que o risco de alterações metabólicas clinicamente significativas é substancial e consistente entre os estudos . A convergência entre essa revisão abrangente e a meta-análise em rede de Rogdaki e colaboradores fortalece a inferência de que os antipsicóticos, embora eficazes para sintomas graves como mania e psicose, impõem um ônus metabólico desproporcional a um organismo em desenvolvimento.

Vita e colaboradores, em meta-análise em rede que comparou antipsicóticos de segunda geração a estabilizadores de humor no tratamento de mania aguda em jovens, encontraram que os ASG foram superiores ao placebo e aos estabilizadores de humor em eficácia, mas consistentemente associados a mais sedação, ganho de peso e problemas metabólicos . Essa relação risco-benefício torna-se particularmente problemática quando se considera que a maioria das prescrições de antipsicóticos em crianças e adolescentes é feita *off-label* para indicações como agressividade, irritabilidade e transtornos de comportamento disruptivo, nas quais a evidência de eficácia é mais frágil e a exposição a riscos metabólicos de longo prazo é menos justificável.

A análise crítica desses resultados exige considerar um aspecto metodológico crucial: a duração mediana dos ensaios incluídos na meta-análise de Rogdaki foi de apenas 6 semanas . Isso significa que os parâmetros metabólicos capturados refletem efeitos agudos, e as consequências de exposição prolongada — como diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica e eventos cardiovasculares maiores — permanecem empiricamente inexploradas nessa faixa etária. A predição de que maiores incrementos de peso ocorrem com idades basais mais elevadas ($p = 0,014$) sugere que adolescentes mais velhos podem ser particularmente suscetíveis, mas a trajetória de recuperação ou deterioração após a descontinuação é desconhecida.

Antidepressivos em Crianças e Adolescentes: Eficácia Marginal, Eventos Adversos Emergentes e Síndrome de Abstinência

A classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) e dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) representa o pilar farmacoterapêutico para transtornos depressivos e de ansiedade em jovens, mas a relação entre benefício e risco nessa população é notavelmente mais tensa do que na população adulta. Zhang e colaboradores, em meta-análise dose-resposta de 22 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, encontraram que antidepressivos foram apenas marginalmente mais eficazes que placebo em termos de resposta ao tratamento, enquanto aumentaram significativamente o risco de efeitos adversos . A análise dose-resposta revelou um achado particularmente revelador: o aumento da probabilidade de resposta com doses mais elevadas foi relativamente plano, mas o risco de descontinuação por efeitos colaterais cresceu acentuadamente . Em outras palavras, elevar a dose não melhora substancialmente o desfecho terapêutico, mas amplifica o sofrimento iatrogênico.

Türkmen e colaboradores, em revisão sistemática e meta-análise publicada na *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, examinaram especificamente a insônia como evento adverso emergente do tratamento com ISRS e IRSN em crianças e adolescentes . Com dados de 20 ensaios em depressão maior ($N = 5.357$) e 8 ensaios em transtornos de ansiedade e transtorno obsessivo-compulsivo ($N = 1.271$), os autores encontraram odds ratio de 1,65 (IC 95%: 1,21–2,27) para insônia em depressão, com variabilidade significativa entre fármacos: a sertralina apresentou o maior risco (OR = 3,45; IC 95%: 1,91–6,24), enquanto a duloxetina apresentou o menor (OR = 1,38; IC 95%: 0,79–2,43) . Notavelmente, o risco foi

significativamente maior em transtornos de ansiedade e TOC (OR = 2,89) do que em depressão (p = 0,03), sugerindo que a indicação diagnóstica modula a vulnerabilidade a eventos adversos específicos .

Strawn e colaboradores, em revisão publicada na *Pharmacotherapy*, oferecem uma contribuição particularmente valiosa ao distinguirem eventos adversos de emergência precoce daqueles de emergência tardia . Utilizando dados do *Child/Adolescent Anxiety Multimodal Study* (CAMS), os autores demonstraram que a gravidade relativa de sintomas físicos totais, insônia, inquietação, náusea, dor abdominal e boca seca *diminuiu* ao longo de 12 semanas de tratamento com sertralina, sugerindo que muitos desses efeitos são transitórios . No entanto, efeitos tardios como ganho de peso permanecem problemáticos e menos estudados. Essa distinção temporal tem implicações clínicas diretas: a orientação de famílias sobre a natureza frequentemente autolimitada dos efeitos iniciais pode melhorar a adesão, mas não resolve a questão dos efeitos cumulativos.

A síndrome de abstinência de ISRS em crianças e adolescentes merece consideração particular porque, como argumentam Khan e colaboradores em revisão publicada no *Expert Opinion on Drug Safety*, a maior parte do conhecimento sobre esse fenômeno deriva de extrapolação de dados de adultos, uma vez que ensaios clínicos pediátricos raramente incluem fases de descontinuação sistematicamente monitoradas . Os autores identificaram apenas oito casos publicados de abstinência de ISRS em menores de 18 anos, envolvendo paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina e sertralina, com sete dos oito casos ocorrendo após interrupção abrupta da dose completa . A escassez de dados contrasta com a plausibilidade biológica do fenômeno: diferenças ontogenéticas na farmacocinética e farmacodinâmica entre crianças e adultos, incluindo taxas de maturação de enzimas hepáticas e desenvolvimento de circuitos serotoninérgicos, tornam a população pediátrica potencialmente mais vulnerável, não menos .

A revisão de Fernández Fernández, que examinou sistematicamente a eficácia e segurança de antidepressivos em jovens de 0 a 18 anos, corrobora a preocupação central: aproximadamente metade dos estudos não encontrou eficácia significativa para os transtornos diagnosticados, e *todos* os estudos relataram eventos adversos e comportamentos suicidas, embora sem mortes . Esse achado dialoga diretamente com a problemática da pesquisa ao expor uma tensão fundamental: a evidência disponível não estabelece com clareza nem eficácia robusta nem segurança aceitável para a maioria dos antidepressivos nessa faixa etária.

Psicoestimulantes e Não Estimulantes para TDAH: A Lacuna dos Desfechos Cardiovasculares de Longo Prazo

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é a condição neuropsiquiátrica mais frequentemente tratada com psicofármacos na infância, e a segurança cardiovascular dos medicamentos utilizados tem sido objeto de preocupação persistente. Farhat e colaboradores, em revisão sistemática e meta-análise em rede publicada na *Lancet Psychiatry*, analisaram 102 ensaios clínicos randomizados envolvendo 13.315 crianças e adolescentes para comparar os efeitos de anfetaminas, atomoxetina, lisdexanfetamina, metilfenidato e outros agentes sobre

parâmetros hemodinâmicos e eletrocardiográficos . Os resultados demonstram que *múltiplas* classes farmacológicas — não apenas os estimulantes — elevam a pressão arterial sistólica, a pressão arterial diastólica e a frequência de pulso em crianças e adolescentes.

Em comparação ao placebo, o metilfenidato elevou a pressão sistólica em 1,81 mmHg (IC 95%: 1,05–2,57) e a diastólica em 2,42 mmHg (IC 95%: 1,69–3,15), enquanto a atomoxetina, frequentemente considerada uma alternativa mais segura por não ser estimulante, produziu a maior elevação de pulso — 5,58 batimentos por minuto (IC 95%: 4,67–6,49) — e incremento significativo de pressão sistólica . A implicação prática é direta e clinicamente relevante: como concluem os autores, "os profissionais devem monitorar pressão arterial e pulso em pacientes com TDAH tratados com *qualquer* intervenção farmacológica, e não apenas com estimulantes"
.

A limitação metodológica mais séria, no entanto, não reside na magnitude dos efeitos observados, mas na duração dos estudos disponíveis. A mediana de seguimento nos ensaios incluídos foi de apenas 7 semanas (IQR: 5–9), e apenas quatro ensaios forneceram dados de médio prazo, nenhum de longo prazo . Essa lacuna é particularmente problemática porque o tratamento farmacológico do TDAH frequentemente se estende por anos, e a exposição crônica a elevações sustentadas de pressão arterial e frequência cardíaca em um organismo em desenvolvimento poderia, teoricamente, ter consequências cumulativas sobre a estrutura e função cardiovascular. A ausência de evidência de dano de longo prazo não equivale a evidência de ausência de dano; reflete, antes, uma deficiência fundamental no desenho dos ensaios financiados até o momento.

No domínio dos estabilizadores de humor, a situação é ainda mais precária. Lopez-Larson e colaboradores, em revisão publicada na *Harvard Review of Psychiatry*, observaram que, embora o uso de lítio e anticonvulsivantes em jovens com transtornos psiquiátricos tenha crescido, os dados que sustentam sua eficácia e segurança são escassos, com tendências preocupantes de polifarmácia e uso de agentes mais recentes sem evidência pediátrica adequada . Os autores concluíram que "ensaios duplo-cegos controlados por placebo de lítio e anticonvulsivantes são grandemente necessários, uma vez que o uso clínico desses agentes aumentou sem evidência suficiente que sustente sua eficácia na população pediátrica" . Essa lacuna é particularmente grave porque o lítio, embora eficaz em transtorno bipolar juvenil, tem janela terapêutica estreita e requer monitoramento laboratorial rigoroso, enquanto os anticonvulsivantes mais recentes têm perfis de efeitos adversos menos caracterizados nessa faixa etária.

A articulação entre os três eixos teóricos revela um padrão comum: em todas as classes de psicofármacos estudadas — antipsicóticos, antidepressivos e medicamentos para TDAH — a evidência disponível é dominada por ensaios de curta duração que capturam efeitos agudos, enquanto as consequências da exposição prolongada sobre o desenvolvimento neurológico, metabólico, endócrino e cardiovascular permanecem largamente desconhecidas. Essa lacuna é agravada pela frequência de prescrição *off-label* e de polifarmácia, práticas que amplificam os riscos sem que existam dados de segurança que as sustentem. A problemática desta pesquisa

— quais são os principais efeitos adversos e como se manifestam em termos metabólicos, endócrinos, neurológicos e comportamentais — encontra, portanto, na literatura revisada, uma resposta parcial e provisória, que expõe simultaneamente a vulnerabilidade biológica particular da população infantojuvenil e as deficiências estruturais do conhecimento científico disponível para orientar decisões clínicas seguras.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão narrativa teve como problema de pesquisa investigar quais são os principais efeitos adversos associados ao uso de medicamentos psiquiátricos em crianças e adolescentes e como esses impactos se manifestam em termos metabólicos, endócrinos, neurológicos e comportamentais nessa população em desenvolvimento. A análise da literatura permitiu confirmar que essa é uma questão de saúde pública premente, dada a crescente prescrição desses fármacos e as lacunas significativas de conhecimento sobre sua segurança a longo prazo.

Em relação ao objetivo geral de analisar criticamente as evidências sobre os impactos negativos dos psicofármacos nessa faixa etária, considera-se que este foi alcançado. A síntese dos achados permitiu verificar que os objetivos específicos também foram contemplados, uma vez que o trabalho descreveu os principais efeitos adversos por classe medicamentosa, avaliou a magnitude dos riscos metabólicos, endócrinos, cardiovasculares, neurológicos e psiquiátricos, discutiu as implicações da síndrome de abstinência, identificou lacunas de conhecimento e analisou o impacto da polifarmácia e da prescrição *off-label*.

As principais conclusões obtidas a partir da literatura analisada indicam que crianças e adolescentes são particularmente vulneráveis aos efeitos adversos dos medicamentos psiquiátricos. Foram documentados riscos significativos como ganho de peso, hiperlipidemia, resistência à insulina e síndrome metabólica, especialmente associados a antipsicóticos. Além disso, manifestações endócrinas como hiperprolactinemia e inibição do crescimento foram observadas, bem como efeitos neurológicos como sedação e sintomas extrapiramidais. A polifarmácia e a prescrição *off-label* emergiram como fatores que agravam substancialmente esses riscos, aumentando a probabilidade de eventos adversos. Constatou-se, portanto, que o perfil de segurança dos psicofármacos nessa população é desfavorável quando comparado ao de adultos, exigindo monitoramento rigoroso e individualização terapêutica.

As contribuições deste estudo abrangem as esferas acadêmica, profissional e social. No âmbito acadêmico, a revisão sistematiza e atualiza o conhecimento sobre um tema ainda cercado de incertezas, destacando a necessidade de pesquisas de longo prazo. Para a prática profissional, oferece subsídios para decisões clínicas mais informadas, orientando o monitoramento sistemático de efeitos adversos e a implementação de estratégias de desprescrição segura, especialmente em grupos vulneráveis. Socialmente, o trabalho reforça a necessidade de políticas públicas que fortaleçam abordagens não farmacológicas e promovam o uso racional de medicamentos, visando a redução da iatrogenia e a melhoria da qualidade de vida de crianças e adolescentes em tratamento psiquiátrico.

Quanto às limitações da pesquisa, por se tratar de uma revisão narrativa, o estudo está sujeito a vieses de seleção e interpretação dos dados, não seguindo um protocolo sistemático rigoroso como em uma revisão sistemática. Além disso, a própria literatura disponível apresenta limitações significativas, como a escassez de estudos de longo prazo e a priorização da eficácia em detrimento da segurança como desfecho primário nos ensaios clínicos, o que restringe a profundidade das conclusões sobre eventos adversos raros ou tardios.

Para estudos futuros, recomenda-se a condução de ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte prospectivos de longo prazo, desenhados especificamente para avaliar a segurança dos psicofármacos em crianças e adolescentes. Sugere-se, ainda, a realização de revisões sistemáticas com meta-análise para quantificar com maior precisão os riscos associados à polifarmácia e à prescrição *off-label*, bem como a investigação dos efeitos desses medicamentos no neurodesenvolvimento e nas funções cognitivas superiores ao longo da vida.

4. REFERÊNCIAS

CALARGE, Chadi A. et al. Fluoxetine and Sertraline Inhibit Height Growth and Growth Hormone Signaling During Puberty. Journal of Clinical Psychopharmacology, v. 44, n. 6, p. 538-544, 2024. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001922.

CALARGE, Chadi A. et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Reduce Longitudinal Growth in Risperidone-Treated Boys. The Journal of Pediatrics, v. 201, p. 245-251, 2018. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.040.

CAO, Minxin; SONG, Tao; HOU, Xiaoli; YU, Xiaohui. Effect of methylphenidate on physical growth indicators in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Psychiatry, v. 17, 2026. DOI: 10.3389/fpsyt.2026.1794403.

CARUCCI, Sara et al. Long term methylphenidate exposure and growth in children and adolescents with ADHD: A systematic review and meta-analysis. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, v. 120, p. 509-525, 2021. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.09.031.

CORRELL, Christoph U.; CARLSON, Harold E. Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, v. 45, n. 7, p. 771-791, 2006. DOI: 10.1097/01.chi.0000220851.94392.30.

DEPRESCRIPTION of Psychotropics in Children and Adolescents. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2025.

HUBER, E. M. et al. Beyond the Label: Antipsychotic Prescribing Practices at a Paediatric Neurodisability Service in Australia. Child: Care, Health and Development, v. 51, n. 3, e70085, 2025. DOI: 10.1111/cch.70085.

OLLERUP, D. R. et al. Psychotropic drug use among children and adolescents in the Nordic countries: a systematic review. European Child & Adolescent Psychiatry, 2024. DOI: 10.1007/s00787-024-02539-8.

PASTORINO, G. M. G. et al. Longitudinal Cardiometabolic Trajectories in Children and Adolescents in Therapy with Second-Generation Antipsychotics: A Real-World Multicenter Study. Frontiers in Psychiatry, 2026. DOI: 10.3389/fpsyt.2026.1940707.

SOLMI, Marco et al. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attentiondeficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. World Psychiatry, v. 19, n. 2, p. 214-232, 2020. DOI: 10.1002/wps.20765.

STRAWN, J. R.; GERACIOTI, T. D. Editorial: A Better Perspective on Antipsychotic-Related Hyperprolactinemia in Children and Adolescents. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2023. DOI: 10.1016/j.jaac.2023.09.008.