

PATRÍCIA PREVEDELLO

**PERFIL DO CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS
NA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE EM UM MUNICÍPIO DO
OESTE CATARINENSE**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de mestre em farmacologia.

Orientador: Profa. Dra. Cilene Lino de Oliveira

Florianópolis
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Prevedello, Patrícia
Perfil do consumo de fármacos antidepressivos na
atenção básica à saúde em um município do Oeste
Catarinense / Patrícia Prevedello ; orientadora,
Cilene Lino de Oliveira - SC, 2017.
130 p.

Dissertação (mestrado profissional) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de
Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Fármacos antidepressivos. 3.
Perfil de consumo. 4. Atenção Básica à Saúde. 5.
Saúde Pública. I. Oliveira, Cilene Lino de. II.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Termo de aprovação

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, professora Dra. Cilene Lino de Oliveira por ter me conduzido com muito carinho nesse caminho, por toda a sua dedicação e paciência. Obrigada por todos os ensinamentos e principalmente, motivação nos momentos de desânimo.

Ao professor Dr. Leandro Bertoglio pela contribuição e dedicação do seu tempo na estatística.

À professora Dra. Elisabeth Linder pela valiosa contribuição na construção e apresentação do projeto e também pelas risadas.

Aos colegas da turma 2015 pela troca de conhecimentos, apoio e por terem tornado os momentos na Universidade tão agradáveis. Vocês todos são inesquecíveis.

Aos meus queridos pais, Élvio e Dulci, se hoje realizo o sonho de concluir um mestrado, é graças ao incentivo que sempre me deram para estudar, e isso mesmo antes que eu pudesse entender o significado das palavras. Obrigada por terem colocado o conhecimento como valor inestimável na minha vida.

Ao meu marido Dimas, pela paciência e amor.

À Secretaria Municipal de Saúde de Maravilha, por ter permitido que eu realizasse a coleta dos dados.

Aos pacientes que aceitaram participar da pesquisa e compartilhar suas experiências conosco.

À colega farmacêutica Diangele Lazarotto pela ajuda na coleta dos dados.

RESUMO

INTRODUÇÃO: Muitos estudos, em diferentes países, mostram que a depressão e outros transtornos psiquiátricos, como ansiedade, são tratados em sua maioria na atenção primária. No Brasil, há poucos trabalhos estudando o perfil de consumo dos fármacos antidepressivos na população na Atenção Básica, assim, torna-se importante conhecer o perfil destes usuários, do prescritor, para quais patologias estão sendo utilizados e se seu uso se dá de maneira adequada. **OBJETIVO:** Caracterizar o perfil dos usuários de fármacos antidepressivos no Serviço Público de Saúde de um município do Oeste de Santa Catarina e em outros lugares do Brasil e do mundo além de estruturar um protocolo de atenção farmacêutica voltada para este público específico. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura que permitiu traçar o perfil teórico dos usuários de fármacos antidepressivos no Brasil e em outros países. Para traçar o perfil dos usuários no município estudado, foram aplicados questionários semiestruturados aos que aceitaram participar do estudo. Estes dados foram coletados nas farmácias públicas de Maravilha (SC), que realizam dispensação de fármacos antidepressivos. **RESULTADOS:** Os usuários de fármacos antidepressivos no município estudado são em sua maioria mulheres (89%), com idade acima de 50 anos, de baixa escolaridade, casados ou com companheiro e fazem uso do medicamento há um ano ou mais (75%). Os fármacos mais prescritos pertencem à classe dos ISRS e foram prescritos na maioria das vezes por clínicos gerais (49%) em atendimento no SUS (55%). Os motivos mais frequentes para o uso do antidepressivo, de acordo com os próprios pacientes foi depressão, ansiedade, insônia e dor. **CONCLUSÃO:** O perfil dos usuários de antidepressivos na amostra estudada é coerente com a literatura e semelhante aos resultados obtidos na revisão sistemática. O uso desses fármacos tende a ser crônico na atenção primária e por esse motivo, uma cartilha orientando sobre descontinuação e tratamentos não farmacológicos seria mais efetiva. Sugere-se mais estudos sobre o tratamento em longo prazo com antidepressivos.

Palavras-chave: Antidepressivos. Perfil de consumo. Atenção Primária à Saúde.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Many studies in different countries show that depression and other psychiatric disorders, such as anxiety, are mostly treated in primary care. In Brazil, there are few studies studying the profile of consumption of antidepressant drugs in Primary Care by the population, so it is important to know the profile of those users, the prescribers, which pathologies are being used and if their use is given appropriately. **OBJECTIVE:** To characterize the profile of the patients using antidepressant drugs in the Public Health Service of a municipality in the West of Santa Catarina and in other places in Brazil and in the world, in addition to structuring a pharmaceutical care protocol aimed at this specific public. **METHODS:** A systematic review of the literature was carried out, which allowed us to outline the theoretical profile of users of antidepressant drugs in Brazil and in other countries. To trace the profile of the users in the studied municipality, semi-structured questionnaires were applied to those who accepted to participate in the study. These data were collected in the public pharmacies of Maravilha (SC), which carry out dispensing of antidepressant drugs. **RESULTS:** Antidepressant drug users in the studied city were mostly women (89%), over 50 years of age, of low schooling, married or with a partner and have used the drug for a year or more (75%). The most prescribed drugs belong to the SSRI class and were prescribed in the majority of cases by general practitioners (49%) in Health Unic System care (55%). The most frequent reasons for using the antidepressant, according to the patients themselves were depression, anxiety, insomnia and pain. **CONCLUSION:** The profile of antidepressant users in the our sample is consistent with the literature and similar to the results obtained in the systematic review. The use of these drugs tends to be chronic in primary care and for this reason, a guideline on discontinuation and non-pharmacological treatments would be more effective. Further studies on long-term treatment with antidepressants are suggested.

Keywords: Antidepressants. Consumer profile. Primary Health Care.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Amitriptilina <i>in vivo</i> é desmetilada à Nortriptilina.....	36
Figura 2 - Mapa do estado de Santa Catarina localizando o município estudado.....	70
Figura 3 – Diagrama de fluxo da revisão sistemática.....	76
Figura 4 – Perfil de prescrição.....	89
Figura 5 – Motivo da prescrição.....	91

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estratégia de busca na base de dados PsycINFO.....	65
Quadro 2 - Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed).....	66
Quadro 3 - Estratégia de busca na base de dados Cochrane e DARE (via Wiley Online Library).....	68
Quadro 4 - Estratégia de busca na base de dados LILACS (via Bireme).....	68
Quadro 5 – Resumo dos estudos que apresentaram os fármacos e/ou classes de antidepressivos mais consumidos/prescritos.....	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição por faixa etária da população adulta no município estudado.....	70
Tabela 2 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de percentual de gênero.....	77
Tabela 3 - Comparação por pares para os <i>ranks</i> de depressão, ansiedade e outros transtornos.....	80
Tabela 4 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de faixa etária.....	81
Tabela 5 – Resumo dos estudos que apresentaram situação conjugal....	82
Tabela 6 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de aderência ao tratamento.....	83
Tabela 7 – Quantitativos por classe farmacológica dos fármacos mais consumidos, segundo os estudos incluídos.....	85
Tabela 8 – Comparação por pares para os <i>ranks</i> de ISRS, ADT e Outros.....	86
Tabela 9 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de duração do tratamento farmacológico com antidepressivos.....	86
Tabela 10– Perfil sociodemográfico da população estudada.....	88
Tabela 11 – Especialidades médicas prescritoras dos antidepressivos no momento do diagnóstico.....	90
Tabela 12 – Efeitos colaterais identificados.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADT Antidepressivo Tricíclico
CAPS Centro de Apoio Psicossocial
DA Dopamina
DM Depressão Maior
ESF Equipe de Saúde da Família
FDA Food and Drug Administration
IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMAO Inibidor da Monoaminoxidase
IRSN Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
ISRN Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina
ISRS Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
MAO-A Monoaminoxidase A
MAO-B Monoaminoxidase B
NCS-R National Comorbidity Survey Replication
NESARC National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions
NA Noradrenalina
NET Transportador de Noradrenalina Neuronal
NASF Núcleo de Apoio à Saúde da Família
OMS Organização Mundial da Saúde
PNAD Pesquisa Nacional de Amostras de Domicílios
PNAF Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PNM Política Nacional de Medicamentos
REMUME Relação Municipal de Medicamentos Essenciais
RENAME Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
SERT Transportador de Serotonina Neuronal
SNC Sistema Nervoso Central
START*D Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
SUS Sistema Único de Saúde
TAG Transtorno de Ansiedade Generalizada
TDB Transtorno Depressivo Bipolar
TDAH Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade
TEPT Transtorno de Estresse Pós-traumático
TOC Transtorno Obsessivo Compulsivo
UBS Unidade Básica de Saúde
5-HT Serotonina

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
2 OBJETIVOS	27
2.1 OBJETIVO GERAL.....	27
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	29
3.1 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS	31
3.1.1 Considerações gerais sobre o tratamento com antidepressivos	32
3.1.2 Antidepressivos tricíclicos (ADT)	35
3.1.3 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)...	38
3.1.4 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN).....	41
3.1.5 Outros antidepressivos	44
3.1.6 Inibidores da Monoamino oxidase (IMAO).....	47
3.2 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO.....	50
3.3 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE	55
3.4 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DA DOR.....	58
4 METODOLOGIA	63
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	63
4.1.1 Protocolo.....	63
4.1.2 Seleção dos artigos.....	68
4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA	69
4.3 AMOSTRA E COLETA DE DADOS	72

4.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	73
4.5 ANÁLISE DOS DADOS	73
5 RESULTADOS	75
5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA	75
5.1.1 Gênero	77
5.1.2 Faixa etária	80
5.1.3 Situação conjugal.....	82
5.1.4 Aderência ao tratamento farmacológico	82
5.1.5 Fármacos mais prescritos.....	83
5.1.6 Duração do tratamento farmacológico.....	86
5.2 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA ESTUDADA	87
5.3 PERFIL DE TERAPIA MEDICAMENTOSA E PRESCRIÇÃO MÉDICA	89
5.4 PERFIL DE DIAGNÓSTICO E EFEITOS COLATERAIS	90
5.5 ADERÊNCIA	92
5.6 PERCEPÇÃO DO USUÁRIO	92
6 DISCUSSÃO.....	95
7 CONCLUSÃO	105
REFERÊNCIAS.....	107
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ...	123
APÊNDICE B – Roteiro de entrevista semiestruturada aos usuários	127

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a psicofarmacologia moderna inicia na década de 40, quando foram descobertos os primeiros fármacos para o tratamento de transtornos psiquiátricos. Os antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) foram descobertos empiricamente na década de 50, e poucos anos após, a pesquisa de compostos anti-histamínicos levou à descoberta da imipramina, em 1958, o primeiro antidepressivo tricíclico (ADT) (GORENSTEIN; SCAVONE, 1999). Com a descoberta dos antidepressivos tricíclicos, é que se tornou possível um tratamento farmacológico eficaz para a depressão (SILVA, 2006). Embora eficazes, tanto os IMAO quanto os ADTs causam efeitos colaterais indesejáveis, por serem inespecíficos em suas ações farmacológicas e em casos de superdosagem, com potencial letalidade (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Foi no ano de 1988, com a descoberta da fluoxetina, que surge uma nova classe de antidepressivos, seguida por outros fármacos: paroxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) (SILVA, 2006). Eles se diferenciam dos anteriores por apresentarem seletividade farmacológica, causando efeitos colaterais modificados e atenuados (MORENO; MORENO; SOARES, 1999). Esta classe de fármacos se demonstra claramente com uma melhor margem de segurança em relação aos ADTs e, além disso, na prática clínica, tem impacto sobre uma gama variada de problemas psiquiátricos, comportamentais e clínicos (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O tratamento crônico com os ISRS tem sua eficácia demonstrada no tratamento da depressão maior. Também são ansiolíticos eficazes para o tratamento da ansiedade generalizada, pânico, ansiedade social, transtorno obsessivo-compulsivo e estresse pós-traumático. Além disso, os ISRS são usados para tratar a síndrome pré-menstrual disfórica e para prevenção de sintomas em mulheres pós-menopausa (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

O tratamento crônico com antidepressivos também vem sendo utilizado em inúmeras síndromes dolorosas. Existem evidências que a amitriptilina possui ação em situações que analgésicos tradicionais não são eficazes, como em diversos tipos de dores neuropáticas (HALL et al., 2006). Embora benéfico para o tratamento da dor, o uso da amitriptilina ou outros ADTs é limitado devido ao perfil de efeitos

adversos, como sedação e efeitos anticolinérgicos (KRAYCHETE et al., 2003).

A importância dos fármacos antidepressivos e o impacto da descoberta de novos usos para eles se tornam ainda maiores quando levamos em consideração, que a depressão comumente vem acompanhada de comorbidades, como ansiedade e dor. Crescem as evidências de que dor crônica e depressão, frequentemente coexistem e se confundem, ao passo que a associação entre a depressão e a ansiedade é bastante descrita na literatura (ARNOW et al., 2006) (PRICE et al., 2000).

Dada a natureza crônica das enfermidades tratadas pelos antidepressivos (PRICE et al., 2000) e a demora no aparecimento dos efeitos terapêuticos (RANG et al., 2012), é esperado que os pacientes tratados com antidepressivos usem estes fármacos cronicamente. Em virtude disso e do crescente aumento no consumo desses fármacos na população geral, alguns pesquisadores vêm observando os efeitos e os resultados da farmacoterapia antidepressiva em longo prazo (FAVA; OFFIDANI, 2011).

O uso destes medicamentos prolongado é recomendado na fase de manutenção do tratamento e para a prevenção de recaídas. Apesar da eficácia dos antidepressivos ser bem demonstrada na fase aguda da depressão, em média 1 (um) mês após o início do tratamento, existem evidências que sugerem que o tratamento prolongado, acima de 6 a 9 meses, pode não ser vantajoso (FAVA; OFFIDANI, 2011). Assim, a duração do tratamento parece ser discutível.

Muitos estudos, em diferentes países, mostram que o tratamento da depressão e outros transtornos como ansiedade, ocorrem em sua maioria na atenção primária. Na França, dados indicam que aproximadamente dois terços das prescrições de antidepressivos, são feitas por médicos clínicos gerais (RAMBELOMANANA et al., 2006). Nos EUA, um estudo demonstrou que, no período de um ano de acompanhamento, em torno de 80% dos pacientes com depressão ou ansiedade procuraram um médico da atenção primária (YOUNG et al., 2001). Na Espanha, um estudo realizado por Fernández et al. (2006), demonstrou que mais de 25% dos participantes com diagnóstico de depressão e transtornos de ansiedade, se tratava exclusivamente com o clínico geral, e 27,8% tratava-se com um especialista (psiquiatra ou psicólogo) e concomitantemente com o clínico geral.

No Brasil, há poucos trabalhos estudando o perfil de consumo dos fármacos antidepressivos na população na Atenção Básica. Nesse sentido, e tendo em vista o crescente consumo destes fármacos, torna-se

importante conhecer o perfil destes usuários, do prescritor, para quais patologias estão sendo utilizados e se seu uso se dá de maneira adequada, possibilitando assim, o planejamento de estratégias para intervir nesse contexto, buscando melhorias para os usuários e para a equipe de saúde.

Nossas hipóteses, com base na literatura pesquisada, são: 1- que há maior prevalência de mulheres acima dos quarenta anos de idade entre os usuários de antidepressivos na atenção primária no município estudado; 2- que o maior número de prescrições é feito por profissionais médicos clínicos gerais; 3- que o maior número de prescrições é advindo do Sistema Único de Saúde (SUS); 4- que o maior número de usuários estará em tratamento crônico; 5- que os ISRS serão a classe de fármacos antidepressivos mais prescrita.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar o perfil dos usuários de fármacos antidepressivos no Serviço Público de Saúde de um município do Oeste Catarinense e estruturar um protocolo de atenção farmacêutica voltada para este público específico.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Traçar o perfil teórico dos usuários de fármacos antidepressivos no Brasil e no mundo através de uma revisão sistemática e comparar com o perfil dos usuários de fármacos antidepressivos no município de Maravilha (SC).
- 2-Identificar a faixa etária, grau de escolaridade e sexo dos usuários de fármacos antidepressivos no Serviço Público de Saúde do município de Maravilha (SC).
- 3- Identificar quais são as especialidades médicas prescritoras.
- 4 – Identificar quais são os fármacos antidepressivos mais prescritos
- 5- Identificar o diagnóstico que motivou as prescrições.
- 6- Investigar o modo de uso destes fármacos pelos pacientes (horários, continuidade, tempo de tratamento e adesão terapêutica).
- 7-Avaliar a opinião dos usuários sobre vantagens (melhora dos sintomas e da qualidade de vida) ou desvantagens (piora ou não alteração do quadro, efeitos colaterais, outros) do tratamento farmacológico.
- 8- Elaborar um manual ou cartilha de orientação de uso voltada aos usuários mais frequentes destes fármacos no serviço.
- 9-Elaborar um manual ou cartilha de orientação aos funcionários da farmácia para atendimento destes usuários do serviço.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As doenças mentais mais comuns na população são a depressão e os transtornos de ansiedade, acometendo 10-15% das pessoas em algum momento de suas vidas (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

De acordo com projeções da Organização Mundial de Saúde (OMS), no Relatório Mundial da Saúde divulgado em 2001, no ano de 2020, a depressão seria a segunda causa de incapacidade no mundo, em ambos os sexos, ficando atrás apenas das doenças cardíacas (OMS, 2001). No entanto, estimativa divulgada em 2017, novamente pela OMS, coloca a depressão como a principal causa de problemas de saúde e incapacidade em todo o mundo, mais de 300 milhões de pessoas vivem com depressão, um aumento de 18% entre os anos de 2005 e 2015 (OMS, 2017).

A prevalência global da Depressão Maior (DM) é 4,7% (FERRARI et al., 2012). No Brasil, o Estudo Epidemiológico de Transtornos Mentais São Paulo Megacity, realizado com 5037 participantes, estimou a prevalência de morbidades psiquiátricas na Região Metropolitana de São Paulo e encontrou a DM como o transtorno mais prevalente ao longo da vida, com uma taxa de 16,9%. No mesmo estudo, os transtornos de ansiedade figuraram como a classe de transtornos mais prevalente ao longo da vida, 28,1% (VIANA; ANDRADE, 2012).

Outros dois grandes estudos epidemiológicos realizados nos EUA, um com 9.090 participantes, o National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) e o outro, com 43000 participantes, o National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions (NESARC), encontraram, respectivamente, prevalências ao longo da vida para DM, de 16,2% e 13,23% e a prevalência durante um ano de 6,6% e 5,28%, respectivamente. Além disso, o NESARC apresentou uma alta comorbidade de DM e transtornos de ansiedade, sendo que, 36% dos participantes com depressão, apresentaram pelo menos um transtorno de ansiedade no período de doze meses; no NCS-R, as taxas de prevalência de ansiedade como comorbidade foram ainda mais elevadas: 59,2% ao longo da vida e 57,5% em doze meses (KESSLER et al., 2003) (HASIN et al., 2005).

Pacientes deprimidos, frequentemente relatam dor crônica. No estudo realizado por Arnow et al. (2006), em pacientes na atenção primária, aproximadamente dois terços dos participantes com DM

relataram também dor crônica. Ainda, o mesmo estudo mostrou que a dor teve mais probabilidade de causar incapacidade quando a DM está presente, onde 23,9% dos pacientes com dor crônica, mas não DM, tinham incapacidade moderada a severa, enquanto entre aqueles com DM, essa incapacidade foi de 62,7%. O estudo considerou que, possivelmente, aqueles que estavam debilitados pela dor, possam ter tornado-se deprimidos, ou que a depressão os tornou mais susceptíveis à incapacidade.

Na atenção primária, onde a maioria dos pacientes com depressão e comorbidades (como ansiedade e dor) são acolhidos, frequentemente, estes indivíduos não são diagnosticados, ou não recebem tratamento adequado, como mostrou um estudo realizado no Sul do Brasil por Lima e Fleck (2011), onde os pacientes com sintomas de depressão foram subdiagnosticados e raramente receberam tratamento adequado na atenção primária (apenas 27% receberam algum tipo de tratamento e somente 9% receberam tratamento adequado com antidepressivos).

Além disso, em alguns casos, estes pacientes procuram o serviço com inúmeras outras queixas, como dores crônicas ou outros sintomas físicos, o que representa um obstáculo para médicos da atenção primária (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Outros estudos ao redor do mundo também indicam subdiagnóstico e subtratamento: o NESARC, realizado nos EUA por Hasin et al.(2005), encontrou falta de tratamento em pacientes com DM, de modo especial no sexo masculino, onde 50,5% não recebeu nenhum tipo de tratamento. Outro estudo realizado na atenção primária na Itália por Bellantuono et al.(2002), demonstrou que entre os pacientes que poderiam estar se beneficiando com um fármaco antidepressivo, somente 39% estavam sendo tratados; ainda, estudo realizado na atenção primária na Espanha, obteve como resultado que, somente 21% dos pacientes receberam tratamento adequado para a depressão na fase aguda da doença e nos primeiros três meses da fase de continuação (PINTO-MEZA et al., 2008).

Num contraponto em relação aos dados epidemiológicos sobre o crescente aumento no número de casos de transtornos psiquiátricos, entre eles principalmente a depressão e o consumo de fármacos antidepressivos, não podemos ignorar o papel da indústria farmacêutica nesse contexto. Na década de 80, com o lançamento da fluoxetina, ocorreu uma verdadeira revolução no mercado farmacêutico, colocando os antidepressivos como um dos medicamentos mais consumidos nos EUA nos últimos dez anos e a depressão, como um nicho de mercado,

produzido pela própria indústria farmacêutica, esta, aliada à psiquiatria moderna, objetiva evitar as “anormalidades”. Há um fenômeno na sociedade moderna, conhecido como medicalização da vida, ou seja, a transformação de problemas não médicos em problemas médicos, chamados então de distúrbios, transtornos ou disfunções que devem ser tratados com medicamentos, e entre esses, está a ansiedade e a depressão. Nesse contexto, a depressão seria um distúrbio crônico de humor, que existe e que necessita de tratamento. No entanto, devemos refletir sobre essa “epidemia” de depressão, onde não se deve mais sentir ou sofrer e nem mesmo questionar, e onde o medicamento antidepressivo é o único meio de tratamento capaz de amenizar esses sentimentos (MACHADO; FERREIRA, 2014).

3.1 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

A partir da década de 50, com o desenvolvimento dos primeiros fármacos antidepressivos, é que a depressão e a ansiedade se tornaram problemas médicos passíveis de tratamento farmacológico, de modo semelhante a outras patologias, como diabetes e hipertensão arterial (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Até a década de 80, havia duas classes de antidepressivos: os tricíclicos (ADT) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAO), que apesar de eficazes, desencadeavam uma série de efeitos colaterais, por conta de sua inespecificidade de ação farmacológica e alta toxicidade na superdosagem, podendo ser letal (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Em 1988, com a chegada da fluoxetina ao mercado farmacêutico, uma nova classe de fármacos surgiu, os ISRS, seguida por outros fármacos da mesma classe: paroxetina, sertralina, citalopram e fluvoxamina, apresentando vantagens em relação aos outros agentes antidepressivos já existentes: meias-vidas prolongadas (permitindo uma única tomada diária), podem ser usados também no tratamento de vários transtornos de ansiedade, em altas doses têm baixo risco de toxicidade e causam menos efeitos anticolinérgicos que os ADT (SILVA, 2006).

Os principais fármacos antidepressivos podem ser agrupados da seguinte maneira:

1) ADTs: subdividem-se em dois grupos: aminas terciárias (imipramina, amitriptilina, trimipramina e doxepina) e as aminas secundárias (desmetilimipramina, nortriptilina e protriptilina);

2) ISRS: que atualmente incluem fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram;

3) Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN): são incluídos neste grupo venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetine;

4) Outras medicações antidepressivas: que incluem bupropiona, nefazodona, trazodona e mirtazapina;

5) IMAOs: os aprovados para o tratamento da depressão são tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazida e adesivos transdérmicos de selegilina (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (APA, 2010).

3.1.1 Considerações gerais sobre o tratamento com antidepressivos

Apesar dos grandes avanços nos últimos 50 anos no tratamento da depressão e ansiedade, todos os antidepressivos têm limitações no que diz respeito à eficácia, sendo que aproximadamente 20% dos pacientes com depressão não respondem ao tratamento em doses adequadas (RUSH et al., 2006).

Muitos estudos sugerem superioridade de um mecanismo de ação (ou de uma classe de antidepressivos) sobre outros, mas não existem resultados robustos e replicáveis que estabeleçam uma diferença clinicamente significativa, ou seja, para a maioria dos pacientes, a efetividade dos fármacos antidepressivos é semelhante entre classes e entre fármacos da mesma classe (APA, 2010).

No entanto, o estudo chamado The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), que também não encontrou diferenças estatisticamente significantes nas taxas de remissão e resposta entre diferentes tratamentos de cada nível do estudo, afirma que algumas opções de tratamento tiveram vantagens sobre outras em termos de perfil de efeitos adversos ou no tempo de remissão e resposta (SINYOR; SCHAFFER; LEVITT, 2010).

Uma revisão realizada por Mulrow et al. (2000), avaliando a eficácia de novos agentes antidepressivos na atenção primária, demonstrou que a taxa de abandono do tratamento devido a efeitos adversos com os novos agentes foi significativamente menor do que com ADT, respectivamente 8% e 13%, no entanto, como em outros estudos, não encontrou diferença de eficácia entre as classes.

A escolha inicial de um antidepressivo deve ser baseada em características individuais do paciente, como a tolerância a efeitos colaterais, o desejo de sedação ou não, respostas anteriores (tratamentos prévios), comorbidades ou condições médicas, segurança, custo da medicação e preferência do paciente. Além disso, outros fatores

relacionados à droga, como tempo de meia-vida e potencial de interação com outros medicamentos (APA, 2010) (ECCLES; FREEMANTLE; MASON, 1999).

A resposta a um tratamento com fármacos antidepressivos ocorre, em média, dentro de duas a quatro semanas do início do tratamento, sendo que melhoras nas primeiras semanas estão associadas a maior chance de resposta, e sua ausência, diminui a chance de uma resposta posterior, no entanto, alguns pacientes podem levar mais de oito semanas para uma resposta adequada, enquanto outros, respondem antes de três semanas (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (FLECK et al., 2003).

Se não houver resposta ao tratamento dentro de oito semanas, a opção mais acertada seria a troca para outro agente antidepressivo, de mecanismo de ação diferente, ou na possibilidade de uma resposta parcial, a adição de outro fármaco. Uma vez acertado o antidepressivo, a fase de manutenção do tratamento é de seis a doze meses, e após este período, o fármaco pode ser retirado gradualmente, salvo em casos mais severos, onde o tratamento pode ser mantido ao longo da vida (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

No que diz respeito a mecanismo de ação, todos os medicamentos atualmente usados para a depressão, em maior ou menor grau, atuam primariamente sobre neurotransmissores serotoninérgicos ou noradrenérgicos, isto é, são capazes de melhorar a transmissão serotoninérgica ou noradrenérgica. Os efeitos bioquímicos desses fármacos aparecem rapidamente, enquanto os efeitos antidepressivos demoram semanas para aparecer. Isto indica que a melhora clínica é devida a mecanismos adaptativos ou reguladores e não devido ao efeito primário desses fármacos, que seria a correção do déficit de monoaminas, mas sim a função reguladora que elas desempenham (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (RANG et al., 2012).

Por essa diferença de tempo entre o aparecimento dos efeitos neuroquímicos (horas) e os efeitos antidepressivos (semanas) desses fármacos, é que muito tem se pesquisado, pois desse ponto de vista, a teoria monoaminérgica é insuficiente. A explicação complementar mais convincente seria de que os receptores β_1 e α_2 adrenérgicos são infrarregulados (o número e a sensibilidade dos receptores diminuiriam) pelo uso crônico de praticamente, todos os antidepressivos, e tais alterações nos receptores, coincidem no tempo com a melhora clínica da depressão, no entanto, essa explicação não se enquadra totalmente na teoria, e necessita de mais esclarecimentos, já

que a perda de receptores β -adrenérgicos não justificaria a melhora da depressão, sendo que os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos não são antidepressivos (SILVA, 2006) (RANG et al., 2012).

Apesar de a suspensão abrupta da medicação antidepressiva causar sintomas de descontinuação, que ocorrem nos primeiros dias até três semanas, esses fármacos possuem pouco potencial de abuso e não há evidências de que estes sintomas de descontinuação sejam parte de uma síndrome de adição (FLECK et al., 2003).

Um ponto que já causou polêmica e controvérsia no meio científico a respeito dos antidepressivos é a relação destes fármacos com o suicídio, e/ou também, a “suicidalidade” (tentativa de suicídio, ideação suicida e autoflagelo) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Desde 2007, o Food and Drug Administration (FDA) determinou que todos os medicamentos antidepressivos devessem conter um aviso “tarja preta” informando sobre o risco aumentado de sintomas suicidas em jovens adultos de 18 a 24 anos de idade, e desde 2004, o mesmo aviso é obrigatório com relação ao uso em crianças e adolescentes. Apesar disso, os dados disponíveis não conseguem estabelecer uma ligação clara entre o uso de antidepressivos e aumento de suicídio em jovens adultos, já que as próprias doenças psiquiátricas estão associadas ao suicídio (FRIEDMAN; LEON, 2007).

Meta-análises sugerem que o risco de suicídio seria aumentado no início do tratamento, e mais do que outras classes, por ISRS, por outro lado, uma hipótese aceitável seria de que este aumento no uso a curto prazo seria justamente porque os ISRS são os fármacos mais prescritos na atualidade, são mais prováveis de serem prescritos para pacientes com potencial suicida e ainda, são preferidos pelos pacientes aos ADTs por sua baixa ocorrência de efeitos colaterais (HALL, 2006).

Não há evidências robustas de que os ISRS trariam um risco maior do que outros antidepressivos, e ainda assim, os riscos de um paciente deprimido não estar sendo tratado com um fármaco eficaz se sobrepõe ao risco de ser tratado com um (RANG et al., 2012). Em 2004, após a decisão do FDA de incluir o primeiro aviso “tarja preta” (em relação às crianças e adolescentes), uma pesquisa mostrou que as prescrições de antidepressivos para crianças e adolescentes foi 18% menor nesta faixa etária do que no ano anterior, e pela primeira vez em mais de dez anos, o Centers for Disease Control and Prevention registrou um pequeno aumento nas taxas de suicídio entre adolescentes em 2004 (FRIEDMAN; LEON, 2007).

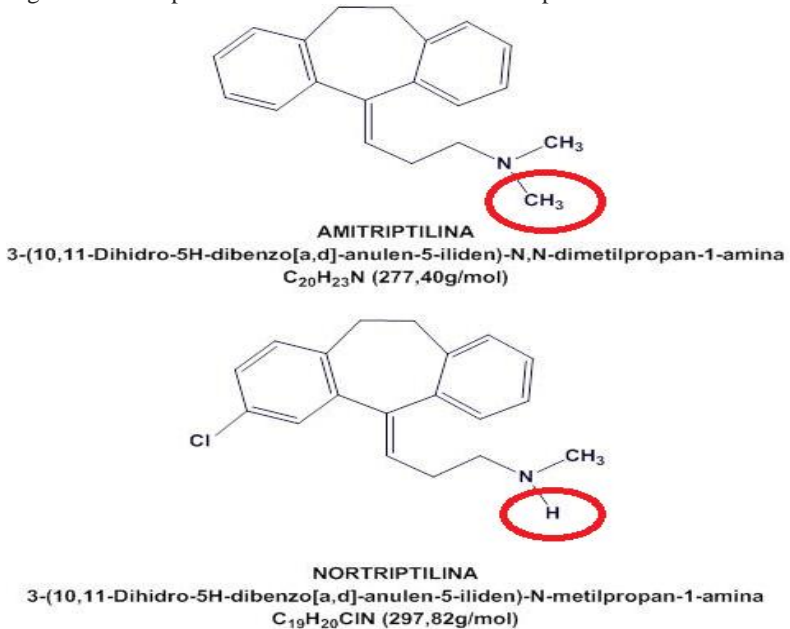
3.1.2 Antidepressivos tricíclicos (ADT)

A descoberta da ação antidepressiva dos tricíclicos aconteceu durante ensaios clínicos em pacientes com esquizofrenia, no ano de 1949, onde a imipramina estava sendo testada como possível antipsicótico devido à sua semelhança estrutural com compostos fenotiazínicos, e apesar de apresentar pouco efeito sobre os sintomas psicóticos, observou-se uma melhora dos sintomas depressivos em alguns dos pacientes (SILVA, 2006) (RANG et al., 2012).

O mecanismo de ação dos fármacos pertencentes a essa classe, consiste em bloquear, em nível pré-sináptico, a recaptura de monoaminas, principalmente noradrenalina (NA) e serotonina (5-HT), e em menor proporção a dopamina (DA), por competição pelo sítio de ligação do transportador de aminas, ou seja, inibem o transportador de serotonina neuronal (SERT) ou o transportador neuronal de noradrenalina (NET), ou ambos. Adicionalmente a esses efeitos, a maioria destes fármacos tem ação também sobre outros receptores, como os colinérgicos muscarínicos, os receptores de histamina e os receptores de 5-HT (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (RANG et al., 2012) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os ADTs com cadeia lateral de amina terciária, amitriptilina, imipramina, doxepina e clomipramina, em geral, inibem a captação tanto de 5-HT quanto de NA, sendo que a clomipramina é consideravelmente seletiva para a inibição da captação de 5-HT, enquanto as aminas secundárias, desimipramina e nortriptilina são bloqueadores mais potentes da captação de NA, no entanto, na prática, esta classificação não é relevante, já que as aminas terciárias são desmetiladas rapidamente *in vivo* em suas aminas secundárias correspondentes (por exemplo, imipramina em desimipramina e amitriptilina em nortriptilina), havendo inibição da captação de ambos os neurotransmissores, sendo assim, as diferenças farmacológicas maiores estão nos efeitos adversos de cada um deles (SILVA, 2006) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (RANG et al., 2012).

Figura 1. Amitriptilina *in vivo* é desmetilada à Nortriptilina



Fonte: <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisoes-farmacuticas/antidepressivos-triciclicos-desarrollo-historico>

Os ADTs têm potencial para causar efeitos colaterais graves, o que limita seu uso, e por isso, geralmente não são usados como fármacos de primeira linha no tratamento da depressão. Causam sedação, confusão e falta de coordenação motora, sintomas esses que aparecem no início do tratamento e tendem a ir desaparecendo após 1 a 2 semanas (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (RANG et al., 2012).

Dentre os efeitos colaterais dos ADTs, um dos mais preocupantes é sobre o sistema cardiovascular; estes fármacos possuem efeitos semelhantes à quinidina (agente antiarrítmico) sobre a condução cardíaca, que podem ser fatais com *overdose* e torna seu uso limitado em pacientes cardiopatas (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Além de causar arritmias, os ADTs podem causar uma série de eventos adversos como taquicardia (pelo bloqueio colinérgico muscarínico e bloqueio α -adrenérgico) e hipotensão ortostática (através do bloqueio α -adrenérgico); a hipotensão ortostática merece atenção

especial em pacientes idosos, por causar tonturas, quedas e consequentemente, possíveis fraturas (APA, 2010).

Outros efeitos colaterais importantes, ocasionados por esta classe de fármacos são os efeitos anticolinérgicos, que contribuem para o prejuízo cognitivo (memória e concentração), além de boca seca, visão turva, constipação, dificuldade para urinar, taquicardia e disfunção sexual, todos resultantes do bloqueio muscarínico; o ganho de peso, que possivelmente ocorre devido ao bloqueio dos receptores 5-HT₂ e/ou suas características histaminérgicas e que geralmente é dose dependente; efeitos neurológicos, como mioclonia, que geralmente é um sinal de toxicidade e convulsões por diminuírem o limiar convulsivo (APA, 2010) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Esse perfil de efeitos colaterais dos ADTs torna-se importante também, porque além dos riscos, facilita a desistência por parte do paciente da continuidade do tratamento, justamente por não tolerá-los, como mostrou uma meta-análise de Arroll et al. (2005) realizada levando em consideração dados somente da atenção primária, que encontrou taxas de desistência para ADTs e ISRS, respectivamente 12% e 5,4%. Apesar disso, este é um ponto conflitante, sendo que existem revisões anteriores que não encontraram diferenças significativas nas taxas de abandono entre as duas classes, como o estudo realizado por Song et al.(1993), onde as diferenças das taxas de abandono entre ISRS (32,3%) e ADTs (33,2%) não foram estatisticamente significantes. Por outro lado, quando o abandono é medido separadamente por motivo, a diferença não é significativa entre classes no grupo que abandonou por de falta de eficácia, mas no grupo que abandonou por efeitos adversos, a taxa dos ADTs é levemente maior.

Com relação às características farmacocinéticas da classe, são absorvidos completamente após administração oral e consideravelmente metabolizados pelo efeito de primeira passagem (55% a 80%). Ligam-se fortemente à albumina plasmática, em torno de 90% a 95% ligados em concentrações plasmáticas terapêuticas, ligam-se aos tecidos extravasculares e por isso possuem um volume de distribuição alto e taxas de eliminação baixas. São metabolizados no fígado e a inativação ocorre por conjugação dos metabólitos hidroxilados com glicuronídeo, sendo eliminados na urina. As meias-vidas para eliminação total são longas, variando de 10 a 20 horas até 80 horas, e por isso, é possível o acúmulo gradual, levando ao desenvolvimento lento de efeitos adversos (RANG et al., 2012) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Os ADTs, desde sua descoberta, mostraram ser capazes de melhorar os sintomas na DM, e após isso, centenas de outros ensaios

controlados tem demonstrado a eficácia da classe na depressão maior; juntamente com os antipsicóticos de primeira geração, são eficazes para o tratamento da depressão psicótica, além de serem efetivos para o tratamento da insônia em doses baixas e ainda, são bastante usados para tratar inúmeras condições de dor (APA, 2010) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

No estudo de Hall et al. (2013) realizado no Reino Unido com a população geral, a amitriptilina foi o tratamento mais comumente prescrito como primeira linha para neuralgia pós-herpética e neuropatia diabética dolorosa e o segundo depois da gabapentina na dor do membro fantasma. Além disso, é o antidepressivo mais bem estudado no tratamento profilático da migrânea e demonstrou ser capaz de reduzir a frequência dos ataques em 40% (OEDEGAARD et al., 2011).

Os ADTs demonstram reduzir a dor neuropática e suas ações analgésicas podem ser atribuídas ao bloqueio da recaptção de NE e 5-HT (supostamente aumentando a inibição descendente), antagonismo aos receptores NMDA e bloqueio dos canais de sódio (GILRON et al., 2006).

3.1.3 Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS)

Os ISRS foram introduzidos no mercado no final da década de 80, com o lançamento da fluoxetina, e se apresentaram como uma alternativa aos IMAOs e ADTs no tratamento da depressão, sendo que demonstram vantagem em termos de segurança, inclusive nos casos de *overdose*, são menos propensos a causar efeitos adversos colinérgicos e são úteis no tratamento de uma gama de transtornos psiquiátricos, de comportamento e clínicos, como os transtornos de ansiedade (RANG et al., 2012) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Os principais fármacos da classe incluem, além da fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, o citalopram, a fluvoxamina e o escitalopram, e o mecanismo de ação se baseia inicialmente no bloqueio da recaptção através da inibição de SERT, o que resulta em neurotransmissão serotoninérgica potencializada, sendo que os ISRS usados na clínica são aproximadamente dez vezes mais seletivos para a inibição de SERT em relação a NET (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Apesar dos ISRS possuírem o mesmo mecanismo de ação, eles se apresentam diferentes estruturalmente, o que resulta em diferentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos; assim, a capacidade de inibir a recaptção de serotonina, bem como a seletividade para

noradrenalina e dopamina são diferentes. Os membros mais potentes na inibição da recaptação são sertralina e paroxetina, e a sertralina se diferencia dos outros ISRS pela sua potência relativa em inibir a recaptação de dopamina (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A classe dos ISRS, e principalmente fluoxetina, paroxetina, sertralina e citalopram tem taxas de abandono por efeitos adversos significativamente mais baixas quando comparados com ADTs (APA, 2010). No estudo de Simon et al.(1999), os pacientes que iniciaram o tratamento com fluoxetina foram mais propensos a continuar tomando a medicação inicial, mas não mais propensos a continuar o tratamento com qualquer antidepressivo. No mesmo estudo, 35% dos pacientes que começaram o tratamento com um ADT mudaram para a fluoxetina ou outro novo antidepressivo até o tempo de seguimento do estudo. Somado a isso, dois estudos na atenção primária, um realizado na Espanha e outro nos EUA encontraram dados semelhantes com relação à fluoxetina: pacientes que iniciaram a terapia com este fármaco tiveram taxas mais altas de estabilidade na terapia, 75% e 40% respectivamente (HYLAN et al., 1999) (CROGHAN et al., 1997).

No estudo de Dunn et al. (1999), os pacientes que iniciaram a terapia antidepressiva com um ISRS tiveram uma taxa sete vezes mais alta de ter uma dose diária e duração do tratamento adequada consistente com os consensos, em comparação com os pacientes que iniciaram a terapia com um ADT.

Uma revisão sistemática de Arroll et al. (2009), com o objetivo de determinar a eficácia e a tolerabilidade dos antidepressivos mais comumente utilizados na atenção primária em pacientes com depressão (ISRS e ADTs), concluiu que ambas as classes são significativamente mais efetivas do que placebo e as respostas ao tratamento foram estatisticamente significantes após quatro semanas de início da terapia, além disso, concluiu que ambos (ISRS e ADTs) são toleráveis, no entanto, espera-se mais efeitos adversos dos tricíclicos.

Outra revisão sistemática, que objetivou determinar a eficácia relativa dos ISRS comparados a outros antidepressivos, concluiu que não há uma grande diferença entre ISRS e ADT no que diz respeito à eficácia no tratamento de curto prazo para depressão (GEDDES et al., 2000).

Em um estudo de eficácia, o tratamento com ISRS na DM , resultou em uma taxa de remissão de 35%, enquanto comparativamente, dos pacientes tratados com placebo, 25% tiveram remissão. Em dois terços dos pacientes tratados com ISRS houve redução de 50% dos sintomas de depressão, em um tratamento com duração de 6-8 semanas,

enquanto com placebo, essa redução ocorreu em um terço dos indivíduos (RUSH et al., 2006).

Com relação aos efeitos colaterais da classe, são mais toleráveis, sendo que os efeitos que ocorrem mais frequentemente são gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia, dor abdominal), agitação, ansiedade, insônia, alterações do sono, perda ou ganho de peso, disfunções sexuais, reações dermatológicas, efeitos extrapiramidais (MORENO; MORENO; SOARES, 1999). O mecanismo responsável pela insônia, ansiedade, diminuição da libido, disfunção erétil, anorgasmia e retardo da ejaculação é a estimulação dos receptores cerebrais e espinais 5-HT₂, sendo que esses sintomas podem ser mais pronunciados com a paroxetina; já o mecanismo que resulta nos efeitos gastrointestinais é o estímulo dos receptores 5-HT₃ no SNC e na periferia (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Contrariamente aos ADTs, estes fármacos não causam efeitos colaterais cardiovasculares, além disso, geralmente são isentos de efeitos antimuscarínicos, não bloqueiam a histamina nem os receptores α -adrenérgicos e não são sedativos (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Outros efeitos colaterais da classe incluem efeitos neurológicos, como a exacerbação de migrânea e cefaléia tensional, que em geral desaparecem dentro das primeiras semanas de tratamento, sendo que o uso contínuo desses fármacos auxilia na prevenção de migrânea; além disso, os efeitos extrapiramidais, que incluem acatisia, discinesia tardia, distonia e parkinsonismo, tem incidência muito baixa, exceto em idosos e pacientes com Doença de Parkinson (APA, 2010).

O uso de ISRS tem sido associado com uma condição rara chamada síndrome serotoninérgica, que é causada pelo excesso de atividade serotoninérgica no SNC, e que raramente ocorre com o uso do ISRS em monoterapia, mas sim quando associado com outro agente serotoninérgico, como um IMAO, por exemplo, e os principais sintomas são tremores, hipertermia e colapso cardiovascular, podendo levar a óbito (RANG et al., 2012) (APA, 2010).

Nos casos de descontinuação do tratamento com esses fármacos, a retirada deve ser lenta e gradual, evitando assim que ocorra a síndrome da descontinuação, que se apresenta com sintomas como tontura, dor de cabeça, nervosismo, náuseas, insônia, parestesias, sensação de choque elétrico, etc. Essa síndrome parece ser mais frequente com a paroxetina (devido à ausência de metabólitos ativos), e menos propensa a ocorrer com a fluoxetina, pois seu metabólito ativo, a norfluoxetina tem uma meia-vida bastante longa (1-2 semanas) e por

isso poucos pacientes experimentam esses sintomas na descontinuação deste fármaco (APA, 2010) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Todos os ISRS tem alta ligação a proteínas plasmáticas, são bem absorvidos por via oral e possuem meias-vidas de eliminação que permitem a tomada de dose única diária, as meias-vidas são em torno de 18-24 horas, exceto a fluoxetina que tem meia-vida longa (24-96 horas). A fluoxetina é o único representante que possui metabólito com atividade clínica significativa. Sertralina e citalopram fazem concentrações plasmáticas proporcionais às doses, isto é possuem farmacocinética linear, enquanto fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina não, o que significa que aumento de dose destes fármacos resultam em aumentos desproporcionais de meias-vidas, níveis plasmáticos e efeitos colaterais.

Os ISRS sofrem metabolização hepática, pelas enzimas do citocromo P450 e são eliminados através da urina e das fezes (RANG et al., 2012) (SILVA, 2006) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

3.1.4 Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)

Os fármacos desta classe incluem venlafaxina, desvenlafaxina (principal metabólito da venlafaxina), duloxetina e milnaciprana (fármaco de uso aprovado nos EUA para fibromialgia), que são compostos estruturalmente não tricíclicos e que inibem a recaptação de 5-HT e norepinefrina, mas possuem fraca atividade na recaptação de dopamina (RANG et al., 2012) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999). Existe no mercado a apresentação da venlafaxina de liberação imediata, no entanto a forma preferida pelos médicos é a *extended-release* por permitir uma tomada única diária e também por diminuir os efeitos da retirada (APA, 2010).

O mecanismo de ação destes fármacos consiste na inibição de SERT e NET, no entanto, o aumento da neurotransmissão serotoninérgica ou noradrenérgica, em maior ou menor grau, varia dependendo do fármaco e da dose e além disso, a potência da inibição da recaptura de serotonina é superior à de noradrenalina, ocorrendo em doses mais baixas (RANG et al., 2012) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

A venlafaxina não demonstra afinidade por receptores histaminérgicos, muscarínicos, alfa1-adrenérgicos e dopaminérgicos, o que melhora o perfil de efeitos colaterais, se comparados com os ADT, fármacos análogos em termos de mecanismo de ação (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (SILVA, 2006). Estes fármacos são capazes de provocar uma dessensibilização significativa dos receptores beta-adrenérgicos após dose única, diferentes de outros que necessitam de doses repetidas (MORENO; MORENO; SOARES, 1999) (SILVA, 2006).

Muitos estudos já demonstraram a eficácia destes fármacos no tratamento da depressão e transtornos de ansiedade. Além disso, alguns usos *off label* incluem transtornos de compulsão alimentares, síndromes dolorosas, incontinência urinária causada por estresse, autismo, distúrbios disfóricos menstruais, sintomas de pré-menopausa, calor, insônia, entre outros (RANG et al., 2012) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Uma meta-análise de Nemeroff et al. (2008), que se propôs a comparar a venlafaxina com ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram) para o tratamento da depressão, encontrou resultados que indicam uma superioridade da venlafaxina em relação aos ISRS, e essa pequena vantagem pareceu estar limitada ao tratamento para DM. O mesmo estudo comparou a descontinuação do tratamento, onde a taxa de abandono geral, foi de 28 % para a venlafaxina e 27% para os ISRS; já a descontinuação por efeitos adversos foi mais comum com o uso da venlafaxina (11%) do que com os ISRS (9%), e a descontinuação por falta de eficácia foi de 4% para a venlafaxina e 5% para os ISRS.

Outra meta-análise, com o mesmo propósito, comparar eficácia e tolerabilidade da venlafaxina com outros antidepressivos, concluiu que para o tratamento da DM, os antidepressivos não são iguais em eficácia, e que a venlafaxina apresentou vantagem em relação aos ISRS, mas com relação a outros antidepressivos, isso permanece incerto. Com relação às taxas de abandono do tratamento, não foram estatisticamente significantes as diferenças, exceto quando foi considerado o abandono por efeitos adversos, onde a venlafaxina teve taxa maior do que com outros antidepressivos (SMITH et al., 2002).

O estudo de Stahl, Entsuah e Rudolph (2002), demonstrou que, em termos de eficácia, a venlafaxina resultou em taxas de resposta no tratamento da depressão significativamente maiores (64%) do que as taxas obtidas com ISRS (57%) e placebo (42%). Este mesmo estudo traz resultados similares a outros, em relação à taxa de descontinuação por

efeitos adversos, onde a venlafaxina teve maior taxa (9%) de abandono quando comparada aos ISRS (7%) e placebo (2%).

Uma das hipóteses para explicar essa superioridade em eficácia no tratamento da depressão, que demonstra a venlafaxina nos estudos, seria a sua ação dual, ou seja, a capacidade de inibir a recaptação tanto de 5-HT quanto de NA, no entanto, em baixas doses, a venlafaxina parece agir como um ISRS, inibindo a recaptação de 5-HT; e com relação à inibição da recaptação de NA, não está bem claro em que dose ocorre, evidências sugerem que isto acontece em doses entre 75 e 225 mg (SMITH et al., 2002).

Entre os fármacos desta classe, a eficácia se demonstrou similar em vários estudos, como é o caso de um ensaio clínico randomizado de Perahia et al. (2008), que comparou o risco- benefício global, isto é, eficácia e efeitos adversos, da duloxetina 60 mg/dia comparado a venlafaxina XR 150 mg/dia por doze semanas, e concluiu que os mesmos possuem perfis semelhantes de risco-benefício global para o tratamento de DM. A duloxetina foi mais associada com náuseas e vertigens do que a venlafaxina nas seis primeiras semanas de estudo, por outro lado, a venlafaxina foi mais associada com sintomas de descontinuação.

Em relação aos efeitos colaterais, os IRSN apresentam vantagens em relação aos ADTs e tem um perfil bastante semelhante aos ISRS. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômito, disfunção sexual, constipação, insônia, cefaleia, boca seca, tontura e sudorese, e podem ser atenuados com o uso contínuo. A hipertensão acontece devido à inibição da recaptação de NA, é dose-dependente, e o risco pode ser diminuído com a forma de liberação sustentada, ocorre com mais frequência em doses acima de 150 mg ao dia de venlafaxina, 60-120 mg ao dia de duloxetina e 50-100 mg ao dia de desvenlafaxina (APA, 2010) (RANG et al., 2012) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A descontinuação abrupta é contra-indicada, assim como com outros antidepressivos, e os sintomas são mais pronunciados com a venlafaxina e desvenlafaxina do que com a duloxetina (APA, 2010).

A venlafaxina e a desvenlafaxina possuem meia-vida de 5 e 11 horas, respectivamente, e a duloxetina tem meia-vida de 12 horas. A venlafaxina é rapidamente absorvida por via oral, sua biodisponibilidade é de 45% e a ingestão com alimentos retarda a absorção. A forma de liberação prolongada faz com que o fármaco seja absorvido mais lentamente e produz concentrações plasmáticas inferiores, no entanto, o

total de fármaco absorvido é o mesmo (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

3.1.5 Outros antidepressivos

Alguns fármacos antidepressivos se diferenciam das outras classes descritas, em mecanismo de ação e estrutura química e serão descritos nesta seção.

3.1.5.1 Bupropiona

A bupropiona é um antidepressivo que se diferencia dos demais por possuir um mecanismo de ação dual sobre os sistemas transmissores de noradrenalina e dopamina, isto é, tem o potencial de melhorar a transmissão noradrenérgica e dopaminérgica através da inibição da recaptação, mas além disso, possivelmente pode levar a liberação pré-sináptica de NA e DA, sendo que seu mecanismo de ação não foi totalmente desvendado (APA, 2010) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (FAVA et al., 2005).

Inicialmente, a bupropiona foi lançada no mercado em uma formulação de liberação imediata, e dessa forma, o fármaco demandava três tomadas diárias, assim, mesmo sendo clinicamente eficiente, essa formulação se tornava desconfortável para os pacientes. Em 1996, foi introduzida no mercado outra formulação, desta vez *sustained-release* (SR), assim, deveria ser administrada duas vezes ao dia, mas ainda, este fármaco apresentava desvantagem sobre outros antidepressivos já no mercado, que possibilitavam uma única tomada ao dia, e então em 2003, veio a formulação *extended-release* (XR), possibilitando uma única tomada diária (FAVA et al., 2005).

Em estudos realizados em animais de laboratório, a bupropiona e seus metabólitos (como o hidroxibupropiona, seu metabólito ativo), demonstraram não interferir na transmissão serotoninérgica, nem a nível pré-sináptico (através da liberação ou recaptação de serotonina), nem a nível pós-sináptico (interferindo na ligação no receptor de serotonina). Além disso, a bupropiona e a hidroxibupropiona demonstraram ser capazes de diminuir a recaptação de DA e NA em ratos (STAHL et al., 2004).

Dados pré-clínicos demonstram que a bupropiona não é capaz de inibir a monoamino-oxidase e nem se ligar a receptores pós-sinápticos de histamina, α ou β -adrenérgicos, dopamina, acetilcolina ou serotonina (FAVA et al., 2005). É essa falta de afinidade por esses

receptores pós-sinápticos que diferencia a bupropiona dos ADTs e outros antidepressivos mais novos (STAHL et al., 2004).

Este fármaco também se diferencia dos demais antidepressivos por não ter indicação para tratar nenhum transtorno de ansiedade primário e parece ser menos tolerado em pacientes com ansiedade. Além disso, é indicado para o tratamento da cessação do tabagismo, e este uso é aprovado pelo FDA; outra vantagem da bupropiona, é não causar ganho de peso, como muitos antidepressivos, sendo uma boa opção terapêutica para pacientes acima do peso ou obesos (APA, 2010).

Muitos estudos demonstram eficácia clínica comparável no tratamento da depressão pela bupropiona, ISRS e ADTs, inclusive com taxas de remissão semelhantes, mas sua principal vantagem no tratamento antidepressivo é quando associada com um ISRS, muitas vezes melhorando a eficácia ou atenuando efeitos adversos serotoninérgicos (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (STAHL et al., 2004). Além disso, existem evidências que sugerem que a bupropiona é menos propensa a causar a “virada” maníaca no transtorno depressivo bipolar (TDB), por isso costuma ser o antidepressivo preferido para esses pacientes (STAHL et al., 2004) (FAVA et al., 2005).

A bupropiona pode ser capaz de melhorar os sintomas do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), onde está envolvida a alteração noradrenérgica e dopaminérgica (STAHL et al., 2004) (FAVA et al., 2005).

Os efeitos colaterais mais comuns da bupropiona são agitação, ansiedade, *rash* cutâneo, diminuição do apetite, boca seca e obstipação intestinal e geralmente apresenta boa tolerabilidade, entretanto, o risco de aumento de indução de convulsões é maior que o de outros antidepressivos, risco esse que pode ser diminuído evitando altas doses, ou seja, as doses devem ser divididas em mais de uma tomada diária, além disso, ela deve ser evitada em pacientes com risco aumentado para convulsões (APA, 2010) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Ainda com relação aos seus efeitos colaterais, difere dos outros fármacos antidepressivos, pela falta dos efeitos serotoninérgicos diretos, e conseqüentemente, uma falta de efeitos adversos sexuais, sendo inclusive, usada em alguns casos para tratar a disfunção sexual causada por outros antidepressivos (como um antídoto), no entanto, esse uso não é aprovado (FAVA et al., 2005) (APA, 2010). Insônia é um efeito colateral esperado com o uso da bupropiona, com uma taxa de 11% - 20%, pelo fato de afetar os sistemas neurotransmissores da DA e NA (FAVA et al., 2005).

3.1.5.2 Trazodona e nefazodona

A trazodona e a nefazodona são fármacos que agem como antagonistas dos receptores de serotonina e são análogos estruturais. A trazodona, apesar de possuir eficácia como antidepressivo em muitos estudos, em comparação com o placebo, é mais comumente usada como sedativo-hipnótico, no tratamento da insônia, sendo que para o tratamento da depressão são necessárias doses mais altas. A nefazodona, apesar de apresentar estrutura análoga, difere nas características farmacológicas em relação à trazodona (APA, 2010).

Os efeitos farmacológicos mais pronunciados da trazodona são o bloqueio dos receptores 5-HT₂ e α 1-adrenérgicos, mas também é capaz de inibir o transportador de serotonina. De modo similar, a nefazodona também possui como ação mais importante, o bloqueio dos receptores 5-HT₂ (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

No que diz respeito à eficácia desses fármacos, uma meta-análise realizada por Papakostas e Fava (2007), comparou as taxas de resposta no tratamento da DM entre trazodona e nefazodona com ISRS (fluoxetina, sertralina e paroxetina), e obteve como resultado taxas de resposta muito semelhantes, bem como taxas de abandono por falta de melhora clínica ou efeitos adversos também similares, resultados que sugerem uma eficácia comparável entre classes e entre fármacos de diferentes classes, e concordantes com outros estudos.

O efeito colateral mais comum da trazodona é a sedação, além disso, pode causar efeitos cardiovasculares, como arritmias e está associada ao priapismo em raros casos (APA, 2010) (MORENO; MORENO; SOARES, 1999). A nefazodona também causa sedação, além de náuseas, constipação, hipotensão postural e foi associada a casos raros de insuficiência hepática (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (APA, 2010).

3.1.5.3 Mirtazapina

A mirtazapina age aumentando a liberação de NA pelo bloqueio de auto-receptores alfa₂-adrenérgicos e aumenta a liberação de serotonina estimulando receptores alfa₁-adrenérgicos além do bloqueio de heteroreceptores alfa₂-adrenérgicos nos terminais serotoninérgicos. O estímulo no sistema serotoninérgico acontece pela sua atuação nos receptores 5-HT_{1A}, pois nos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃, seu efeito é de bloqueio (SILVA, 2006). A mirtazapina atua por mecanismos noradrenérgicos e serotoninérgicos, no entanto, não é um inibidor da recaptação (APA, 2010).

Por possuir ação histaminérgica, é bastante sedativa e é tratamento de escolha para alguns pacientes que tem depressão associada à insônia, além disso, estudos indicam que este fármaco é útil quando associado a um ISRS por aumentar a resposta antidepressiva nesta situação (RANG et al., 2012) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A eficácia da mirtazapina é bem demonstrada em vários tipos de estudos. Uma meta-análise de Papakostas, Homberger e Fava (2008), que objetivou comparar as taxas de resposta da mirtazapina com ISRS no tratamento da DM não encontrou evidências sugerindo uma diferença nessas taxas, além disso, as taxas de abandono do tratamento por efeitos adversos ou por falta de melhora clínica foram semelhantes. Por outro lado, foram encontradas diferenças no perfil de efeitos adversos, onde os pacientes tratados com mirtazapina foram mais propensos a sentir sonolência, fadiga, boca seca e ganho de peso.

Os efeitos adversos mais comuns da mirtazapina são sedação, aumento de apetite, ganho de peso e boca seca, que tendem a se atenuar ao longo do tratamento, no entanto o ganho de peso observado no tratamento com a mirtazapina é maior do que com não tricíclicos e não IMAO, sendo uma opção terapêutica desvantajosa para alguns pacientes. Um efeito colateral raro que está associado à mirtazapina é a agranulocitose (APA, 2010).

3.1.6 Inibidores da Monoamino oxidase (IMAO)

Pertencem a essa classe os primeiros fármacos com efeitos antidepressivos introduzidos clinicamente, os de primeira geração, irreversíveis e inespecíficos quanto à inibição dos subtipos de monoamino-oxidase, MAO-A e MAO-B, tiveram seu uso limitado e foram superados por outros antidepressivos, com eficácia clínica superior, mas principalmente, devido aos seus efeitos adversos, que incluem crises hipertensivas, necrose hepática e interações adversas com outras drogas e alimentos. Os principais exemplos são fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina e iproniazida, que inibem a enzima irreversivelmente e não diferenciam os dois principais subtipos (RANG et al., 2012) (SILVA, 2006).

O interesse por essa classe farmacêutica voltou a acontecer quando da descoberta de fármacos capazes de inibir reversivelmente e seletivamente as enzimas, como é o caso da selegilina, que inibe seletivamente a MAO-B, e é utilizada no tratamento da doença de Parkinson e a moclobemida, inibidor seletivo da MAO-A, usado como

antidepressivo eficaz, não aprovado nos EUA, mas sim no Brasil (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (SILVA, 2006).

A metabolização de grande parte das aminas biogênicas que atuam como neurotransmissores, acontece pela ação da MAO, uma das responsáveis pelo equilíbrio da síntese e catabolismo dessas aminas. A enzima MAO encontra-se em quase todos os tecidos e seus dois subtipos, apesar de possuir semelhança molecular, são codificados por genes separados. A MAO-A utiliza como substrato preferivelmente a 5-HT e é o principal alvo para os IMAO antidepressivos, ao passo que a MAO-B utiliza preferivelmente como substrato a feniletilamina e a dopamina, e por isso é o alvo da selegilina, que a inibe seletivamente, e demonstra-se útil na doença de Parkinson (RANG et al., 2012) (SILVA, 2006).

O mecanismo de ação dos IMAO não é completamente conhecido, mas sabe-se que a enzima é inibida, o que leva a um aumento na concentração dos neurotransmissores 5-HT, NA e DA, nos locais de armazenamento no SNC. A inibição da MAO leva a uma redução da desaminação oxidativa como via metabólica e, além disso, diminui as funções regulatórias celulares feitas pela MAO, alterando a síntese, acúmulo e estocagem das monoaminas. A redução da desaminação oxidativa leva ao acúmulo de aminas na célula (MORENO; MORENO; SOARES, 1999) (SILVA, 2006). Os seus efeitos sobre o metabolismo das aminas acontece de modo rápido e o efeito de uma dose tem duração de vários dias (RANG et al., 2012).

Os IMAO tem sua eficácia demonstrada em muitos ensaios no tratamento da DM, no entanto, algumas pesquisas sugerem que eles podem ser especialmente efetivos no tratamento da depressão em pacientes com características atípicas ou para alguns pacientes que não apresentam resposta com outras medicações antidepressivas (APA, 2010).

Revisões de estudos controlados e não controlados, revelam que aproximadamente 50% dos pacientes depressivos resistentes ao tratamento com ADT respondem aos IMAOs, com taxa de resposta de aproximadamente 70% em indivíduos com depressão resistente, como as formas atípicas ou anérgicas, sendo esta sua maior indicação atualmente (THASE; TRIVEDI; RUSH, 1995).

De modo geral, os IMAO aparentam menor efetividade do que os ADTs no tratamento de pacientes mais severamente deprimidos ou melancólicos, por outro lado, os IMAO apresentam ligeira vantagem no alívio de sintomas de ansiedade generalizada em pacientes deprimidos. Uma importante indicação para o uso de IMAO nos anos 90 é no caso

de pacientes que não respondem aos ISRS, ADTs e/ou outros agentes (THASE; TRIVEDI; RUSH, 1995).

Os efeitos adversos dos IMAO estão relacionados com a inibição da enzima e também devido a outros mecanismos. A crise hipertensiva é resultante de interações medicamentosas e alimentares, quando o paciente em uso do IMAO ingere grandes quantidades de tiramina ou outras aminas vasoativas. Ocorre que a MAO é responsável pela degradação da tiramina proveniente da dieta, no entanto, quando ela está inibida, a ingestão de alimentos como queijos maturados, vinhos tintos, leveduras, chocolate e outros que contenham tiramina provocam um acúmulo desta em terminações nervosas e vesículas de neurotransmissores adrenérgicas, liberando NA e adrenalina, elevando assim a pressão arterial para níveis perigosos. A reação pode ocorrer também com o uso concomitante de outros antidepressivos que bloqueiam a recaptção de aminas e alguns medicamentos descongestionantes (que contenham efedrina). Essa reação é caracterizada por fortes dores de cabeça, náusea, palpitação, rigidez do pescoço, confusão e pode levar à morte (APA, 2010) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012) (RANG et al., 2012).

Também pode ocorrer hipotensão ortostática e a administração crônica pode levar à hepatotoxicidade, por outro lado, não são cardiotoxícos, não interferem na frequência cardíaca e nem na condução. Além disso, podem levar ao aumento de peso, disfunções sexuais (como anorgasmia, diminuição da libido e disfunções ejaculatórias), dores de cabeça e insônia (APA, 2010) (SILVA, 2006).

Ainda, o uso concomitante de IMAO ou próximo de outros antidepressivos pode levar à síndrome serotoninérgica, por este motivo, quando for realizada uma troca de um ISRS ou IRSN para um IMAO, deve-se observar um intervalo de pelo menos duas semanas entre a descontinuação de um agente e o início de outro; quando essa troca for da fluoxetina para um IMAO, o intervalo deve ser de cinco semanas (APA, 2010).

Os IMAO reversíveis não apresentam os mesmos inconvenientes dos IMAO clássicos, sendo a moclobemida o único fármaco reversível da classe disponível no Brasil. Neste caso, os efeitos adversos são menos incidentes e de menor gravidade, com boa tolerabilidade (SILVA, 2006).

3.2 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Os estados depressivos abrangem uma gama de sintomas, que vão desde tristeza normal até uma grave doença, e por isso, a identificação e diagnóstico dos diferentes tipos de transtornos depressivos podem, muitas vezes, causar confusão. A maioria dos estados depressivos podem ser ditos como suaves a moderados, e são estes que predominam na atenção primária (ANDERSON; NUTT; DEAKIN, 2000).

A principal característica de um episódio de depressão maior é o humor deprimido, ou a perda de interesse ou prazer em atividades cotidianas, que persiste por mais de duas semanas, e é acompanhada de outros sintomas depressivos como mudanças nos hábitos alimentares ou de sono, dificuldade de concentração, fadiga, indecisão, pensamentos de morte ou suicídio, ou sentimentos de desamparo e desesperança, lembrando que estes sintomas não devem estar atribuídos ao falecimento de familiares ou alguma condição médica, mas sim à mudanças do próprio indivíduo, acompanhadas de sofrimento e comprometimento significativos (APA, 2010).

A depressão é considerada uma doença crônica e recorrente, sendo que aproximadamente 80% dos indivíduos acometidos e tratados para um episódio depressivo, terão um segundo episódio ao longo da vida, em uma média de quatro. Além disso, 12% dos pacientes não atingem a remissão; a doença é duas a três vezes mais prevalente em mulheres, levando em consideração diferentes países, comunidades e serviços; é um transtorno incapacitante, podendo ser comparada nesse sentido, às doenças cardíacas graves (FLECK et al., 2003).

A depressão é subtratada e subdiagnosticada, sendo que na atenção primária e outros serviços médicos gerais, em torno de 30% a 50% dos casos depressivos não são tratados, estudos epidemiológicos indicam que aproximadamente a metade dos pacientes que sofrem de formas graves de depressão e mais da metade daqueles sofrendo de formas suaves e moderadas, não procuram e nem recebem tratamento nos serviços de saúde (FLECK et al., 2003) (HÄMÄLÄINEN et al., 2009), e esse fato é particularmente preocupante tendo em vista que aproximadamente 10 -15% dos indivíduos com formas graves de depressão tentam suicídio em algum momento (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Existem evidências de que, pelo menos nos casos mais severos de depressão na atenção primária, o não

tratamento está associado à remissão tardia, maior comprometimento e o aumento no risco de suicídio (MOJTABAI, 2002).

Os transtornos depressivos não são diagnosticados por uma série de motivos; em relação ao paciente, na maioria das vezes, isso inclui estigma, não reconhecimento (aceitação) e/ou crença sobre a própria condição e o tratamento. Em relação ao médico, pode ser a falta de habilidade ou tempo para fazer um diagnóstico adequado, ser induzido ao erro por queixas físicas, perceber os sintomas como algo compreensível ou evitar o diagnóstico por falta de tempo, conhecimento ou crença no tratamento (ANDERSON; NUTT; DEAKIN, 2000).

Nos serviços de saúde, atenção especial deve ser prestada aos pacientes do sexo feminino, que perderam o parceiro (viúvos/as), aposentados, aqueles que passaram por eventos estressantes recentemente e os pacientes que visitam o médico com maior frequência, por serem esses os principais fatores predisponentes à doença; com relação às visitas frequentes ao médico, estudos mostram que pacientes deprimidos procuram os serviços médicos três vezes mais em relação às outras pessoas (MARTÍN-AGUEDA et al., 2005).

Estimativas mostram que nos EUA, o risco de apresentar um episódio de DM ao longo da vida é de 21% para mulheres e 13% para homens, enquanto na Europa, a prevalência encontrada é de aproximadamente 16,5% nas mulheres e 8,9% em homens, sendo que da mesma forma, na atenção primária, a taxa de mulheres depressivas é maior do que no sexo masculino (GORMAN, 2006) (PINTO-MEZA et al., 2006).

Por causa dessa diferença de gênero na prevalência da doença, muitos pesquisadores questionam se existem diferenças entre homens e mulheres também na resposta aos medicamentos antidepressivos e no curso e características da doença. No que diz respeito ao tratamento farmacológico da depressão, existe controvérsia em relação à diferença de eficácia dos antidepressivos entre gêneros (GORMAN, 2006). Existem estudos que obtiveram resultados demonstrando que as mulheres respondem melhor aos ISRS, como o estudo realizado por Martényi et al. (2001), que demonstrou que mulheres tratadas com fluoxetina mostraram melhora significativamente maior do que aquelas tratadas com maprotilina (um antidepressivo tricíclico). Para os pesquisadores, esse resultado confirmou que homens e mulheres com depressão respondem de maneira diferente aos ISRS e ADTs. Outro estudo de Kornstein et al. (2000) mostrou resposta superior em mulheres tratadas com sertralina quando comparadas com mulheres tratadas com

imipramina, enquanto homens responderam significativamente melhor à imipramina do que a sertralina.

Ainda, no mesmo estudo de Martényi et al. (2001), a melhora significativa em mulheres tratadas com fluoxetina comparativamente à maprotilina, foi observada na faixa etária abaixo dos 44 anos; na faixa etária acima dos 44 anos de idade, a eficácia de ambos antidepressivos foi similar, sendo que a hipótese levantada pelos pesquisadores, é que a perda dessa vantagem dos ISRS acima dos 44 anos é devido à alterações endócrinas menores que modificam os efeitos farmacodinâmicos dos antidepressivos.

Por outro lado, estudo realizado por Pinto-Meza et al. (2006), não encontrou diferenças na resposta ao tratamento antidepressivo entre gêneros, e também não encontrou diferenças entre mulheres na menopausa ou não menopausa e homens na severidade da depressão e sintomas. No entanto, esse mesmo estudo demonstrou que a menopausa afeta negativamente a resposta ao tratamento antidepressivo com ISRS pois as mulheres na menopausa apresentaram piores respostas ao tratamento, e a explicação para isso, segundo os autores, é que hormônios gonadais femininos poderiam aumentar a resposta aos ISRS, pois de fato, é conhecido que o estrogênio aumenta a atividade serotoninérgica.

Outra explicação para mulheres responderem melhor aos ISRS, reside em evidências de que elas teriam a síntese de serotonina prejudicada, no entanto, essa afirmação precisa de mais estudos (BERLANGA; FLORES-RAMOS, 2006).

Ainda, em relação às diferenças entre homens e mulheres, no que diz respeito ao curso da doença, o estudo de Essau et al. (2010) acompanhou os participantes por 16 anos e obteve como resultado que mulheres tem taxas de incidência mais altas de DM quando comparadas aos homens. Além disso, as mulheres apresentam um número significativamente mais alto de episódios depressivos ao longo da adolescência até a fase adulta e também os episódios foram mais longos nas mulheres. Em ambos os sexos, o início precoce da depressão foi correlacionado com um número maior de episódios depressivos, no entanto, o início precoce significou um curso pior da depressão em mulheres, mas não em homens.

A eficácia do tratamento com antidepressivos foi estabelecida em ensaios clínicos bem controlados, no entanto, o grau de melhora pode ser limitado. Sabe-se que nas depressões moderadas a graves, os antidepressivos resultam em melhora significativa, por outro lado, em depressões leves, isto não está bem elucidado. Em terapias de longo

prazo a taxa de remissão geralmente é baixa (aproximadamente 30%), enquanto outros indivíduos recuperam-se espontaneamente (RANG et al., 2012). Os antidepressivos não mostraram vantagem em relação ao placebo em depressões leves, além disso, faltam evidências do seu benefício na DM muito leve. Esses fármacos parecem ter seu benefício aumentado em relação ao placebo, à medida que a severidade da depressão aumenta (FLECK et al., 2003) (ANDERSON; NUTT; DEAKIN, 2000).

O tratamento com antidepressivos envolve a fase aguda, de continuação e de manutenção, cada uma delas com objetivos bem específicos (FLECK et al., 2003).

O objetivo da fase aguda do tratamento da depressão, na medida do possível, é atingir a remissão e o retorno do paciente ao pleno funcionamento e qualidade de vida anteriores, ou pelo menos, a diminuição dos sintomas depressivos (resposta). A remissão é definida como pelo menos três semanas de ausência de humor triste e perda de interesse e não mais do que três sintomas remanescentes do episódio depressivo, no entanto, não é incomum entre os pacientes depressivos, obter significativa, mas incompleta redução dos sintomas durante a fase aguda (APA, 2010) (FLECK et al., 2003). O estudo realizado por Sicras-Mainar et al. (2012) obteve como resultado 42,7% dos pacientes apresentando uma resposta inadequada aos fármacos antidepressivos de primeira linha (paroxetina, fluoxetina, sertralina e citalopram) no tratamento da depressão.

A fase aguda do tratamento compreende o período inicial de dois a três meses, além disso, é considerado adequado que o tratamento seja mantido por pelo menos quatro a seis semanas antes de concluir se o paciente é não responsivo ou parcialmente responsivo a um determinado fármaco para que então seja reavaliado e se necessário, realizada a troca (APA, 2010).

Existem estudos que indicam que a extensão do tratamento inicial em pacientes que não responderam nas primeiras quatro semanas para seis semanas, traria uma grande chance de apresentar resposta nas duas semanas adicionais, como indica o estudo de Quitkin et al. (1984), onde os resultados encontrados sugerem que o aumento adicional de duas semanas aumentou a chance de melhora dos pacientes em 40% se tomando antidepressivo e apenas 12% se recebendo placebo.

No caso de não ocorrer resposta após as 4 - 6 semanas iniciais, a estratégia inicial deve ser a checagem da dose e aderência, e a dose deve ser aumentada, especialmente se seu limite não foi atingido, sempre balanceando eficácia e efeitos colaterais. Por causa de diferenças

farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre indivíduos, algumas vezes são necessárias doses mais altas do que àquelas aprovadas para uso para que o paciente obtenha algum benefício. No caso de resposta parcial, também deve ser considerado o aumento da dose ou a troca de antidepressivo para um fármaco de outra classe (ANDERSON; NUTT; DEAKIN, 2000) (APA, 2010).

O estudo Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (START*D) avaliou várias estratégias para pacientes resistentes ao tratamento para depressão. START*D foi um ensaio clínico controlado e aleatório, multicêntrico e com várias etapas que comparou tratamento e estratégias de tratamentos em pacientes ambulatoriais com DM. O estudo forneceu dados sobre a eficácia do tratamento ou desfechos no mundo real em pacientes típicos, tornando assim os resultados possíveis de serem aplicados à prática padrão (RUSH et al., 2006).

O ensaio foi organizado em quatro níveis; no nível 1, 3.671 pacientes receberam citalopram por 14 semanas, no nível 2, aos 1.439 pacientes que não responderam ao nível 1, foram oferecidas três alternativas: mudar para outra medicação, entre três opções (sertralina ou bupropiona SR ou venlafaxina XR), adicionar ao citalopram outra medicação (bupropiona SR ou buspirona) ou associar ao citalopram, terapia cognitiva ou ainda, descontinuar o uso do citalopram e iniciar a terapia somente (RUSH et al., 2006).

Para os pacientes que não responderam ao nível 2, o nível 3 ofereceu duas alternativas: trocar para outra medicação (nortriptilina ou mirtazapina) ou adicionar outra medicação (lítio ou triiodotironina), ambas estratégias por 14 semanas. E por fim, no nível 4, aos pacientes que não responderam ao nível 3, as opções foram trocar a medicação para tranilcipromina ou venlafaxina XR combinada à mirtazapina (RUSH et al., 2006).

O START*D evidenciou a eficácia do aumento e mudança da medicação nos casos de depressão resistente ao tratamento. As taxas de remissão foram substanciais para os dois primeiros níveis: 36,8% para o nível 1 e 30,6% para o nível 2. Os níveis posteriores (3 e 4) obtiveram taxas de remissão menores. Após os dois primeiros níveis de tratamento, aparentemente, mais de 50% dos pacientes atingirão a remissão, se permanecerem no tratamento e após isso, as chances de remissão são muito menores (RUSH et al., 2006).

A fase de continuação do tratamento antidepressivo corresponde ao quarto e sexto meses, e tem como objetivo manter a remissão e evitar recaídas. Existem poucos ensaios clínicos controlados

na fase de continuação, mas é recomendável que aquele paciente tratado para um primeiro episódio de DM e que obtiver uma resposta satisfatória à medicação, deve continuar esse tratamento por 16 – 20 semanas (ANDERSON; NUTT; DEAKIN, 2000) (APA, 2010). O tratamento de continuação por seis meses reduz em 50% o risco de recaída e a dose efetiva nessa fase do tratamento é a mesma do tratamento agudo (FLECK et al, 2003).

A remissão estável por 4 a 6 meses é considerada como recuperação. A recaída ocorre quando da piora dos sintomas ou retorno de uma grande depressão antes da recuperação do paciente ter sido alcançada e só pode ser considerado como um episódio recorrente se ocorrer mais tarde, no entanto, devido à grande variação entre indivíduos e também por não ser possível medir essas situações, é difícil, e nem sempre possível, fazer a distinção entre remissão versus recuperação e recaída versus recorrência. O tratamento é agudo até a remissão dos sintomas, da remissão até a recuperação, é dito de continuação, e após a recuperação, é de manutenção (ANDERSON; NUTT; DEAKIN, 2000).

O objetivo da fase de manutenção é impedir que ocorram novos episódios (recorrência). Estudos controlados com pacientes com episódios depressivos recorrentes demonstraram que a manutenção do tratamento previne a recorrência nos próximos um a cinco anos (FLECK et al., 2003).

O tratamento de manutenção com antidepressivos é recomendado para pacientes com três ou mais episódios de DM nos últimos cinco anos, mais de cinco episódios ou em pacientes com menos episódios recorrentes, mas com risco persistente de recaídas, além disso, deve ser mantida a mesma dose do tratamento agudo e o paciente deve ser tratado por pelos menos cinco anos e possivelmente, por tempo indefinido (ANDERSON; NUTT; DEAKIN, 2000).

3.3 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade estão entre os transtornos psiquiátricos mais comuns na comunidade. No Brasil, um estudo epidemiológico demonstrou que os transtornos de ansiedade são a classe mais prevalente de transtornos (28%), seguido dos transtornos de humor (19%), e assim como na depressão, as mulheres são mais afetadas do

que os homens. No mesmo estudo, o transtorno de ansiedade mais prevalente foi a fobia específica (12,4%) (VIANA; ANDRADE, 2012).

Os transtornos de ansiedade são prevalentes na atenção primária (aproximadamente 15%) e assim como a depressão, frequentemente não diagnosticados e não tratados (PRICE et al., 2000). Isso pode ser parcialmente pela falta de informação sobre esses transtornos pelo médico da atenção primária, e também, pelo estigma ainda atrelado aos transtornos psiquiátricos e falta de confiança no tratamento (BANDELOW et al., 2008).

Muitos estudos demonstraram que a ansiedade frequentemente se apresenta em pacientes com transtornos depressivos, como os estudos epidemiológicos NCS-R e NESARC, que demonstraram que entre indivíduos com DM, a ansiedade como comorbidade ao longo da vida, foi identificada em 59% e 41% dos participantes dos estudos, respectivamente (KESSLER et al., 2003) (HASIN et al., 2005).

Segundo Weisberg et al. (2007), na atenção primária, apenas aproximadamente a metade dos pacientes com transtornos de ansiedade recebem algum tratamento, e quando este é implementado, as taxas de antidepressivos como ISRS ou Inibidores Seletivos da Recaptação de Noradrenalina (ISRN) prescritos por médicos da atenção primária foram tão altas quanto àquelas de prescrições psiquiátricas, sugerindo que muitos dos médicos da atenção primária estão informados sobre o desenvolvimento da farmacoterapia para estes transtornos.

A relação entre a ansiedade e a depressão, se elas constituem uma única doença, ou duas, ou se combinam para formar uma terceira diferente condição, é objeto de maiores discussões. No entanto, pesquisadores afirmam que a coexistência das duas condições, ansiedade e depressão, é mais comum em casos leves (subsindrômicos) do que em condições mais severas (FIFER et al., 1994).

Desta forma, esta sobreposição possivelmente seja mais comum na atenção primária do que em cuidados psiquiátricos. Por outro lado, existem pesquisadores que sugerem que nos pacientes onde as duas condições coexistem, há uma maior utilização dos serviços de saúde e maior comprometimento das funções sociais, constituindo uma situação mais severa do que somente a depressão ou somente a ansiedade (FIFER et al., 1994).

Os transtornos de ansiedade envolvem uma grande variedade de sintomas e os principais são: transtorno de ansiedade generalizada (TAG), transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), transtorno de ansiedade

de separação, fobia social, fobias específicas e estresse agudo (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

Pacientes com esses transtornos são usuários frequentes de serviços médicos de emergência, tem alto risco de tentar o suicídio e também risco para o abuso de substâncias. Os custos associados aos transtornos de ansiedade representam aproximadamente um terço do total de gastos em saúde mental (BANDELOW et al., 2008).

Nos estados ansiosos ocorrem reações como reflexos autonômicos, despertar e alerta, emoções negativas, secreção de corticosteroides e outros comportamentos defensivos, em resposta ao medo normal a estímulos ameaçadores, no entanto, a diferença entre a ansiedade normal e aquela que necessita de tratamento farmacológico (patológica) não é bem definida, mas de um modo geral, aqueles que interferem na função normal de maneira significativa, necessitam ser tratados (RANG et al., 2012) (BRUNTON; A CHABNER; KNOLLMANN, 2012).

A atual conceitualização dos transtornos de ansiedade inclui uma interação entre vulnerabilidade neurobiológica (genética, adversidades na infância) com fatores ambientais (trauma, estresse), além disso, os transtornos de ansiedade estão ligados com disfunções em sistemas de neurotransmissores, como a serotonina, noradrenalina, dopamina, ácido gama-aminobutírico, glutamato, entre outros (BANDELOW et al., 2008).

O tratamento medicamentoso dos transtornos de ansiedade, de um modo geral, alterou-se ao longo da última década, de modo que agentes ansiolíticos/hipnóticos tradicionais (benzodiazepínicos), deram lugar para utilização de fármacos antidepressivos e isso se deve principalmente ao potencial de abuso e dependência, além da tolerância que os benzodiazepínicos são capazes de causar, adicionalmente, não são eficazes no tratamento da depressão, que pode ocorrer concomitante ao transtorno de ansiedade (RANG et al., 2012) (APA, 2010).

Um estudo realizado na atenção primária nos EUA demonstrou que entre pacientes sendo medicados para transtornos de ansiedade, com prescrições do médico da atenção primária ou do psiquiatra, a maioria recebeu ISRS/ISRN (60,4%) ou ADTs (14,7%), enquanto as prescrições de benzodiazepínicos foram menos frequentes (34,5%) (WEISBERG et al., 2007).

Um algoritmo elaborado pela Associação Brasileira de Psiquiatria (2008), levando em consideração inúmeros estudos randomizados placebo-controlados, ordena os tratamentos farmacológicos para os transtornos de ansiedade como de 1^a, 2^a, e 3^a

linha, como opções para um determinado transtorno, assim, para o transtorno do pânico, os medicamentos de 1ª linha são sertralina, paroxetina ou venlafaxina, sendo que os ADTs como clomipramina e imipramina são de 2ª linha. Na ansiedade social, como 1ª linha de tratamento estão paroxetina e venlafaxina e como 2ª linha, o clonazepam. No TOC, o tratamento de escolha é um dos ISRS (sertralina, paroxetina, fluvoxamina, fluoxetina) ou clomipramina e como segunda opção, a combinação de um desses fármacos com um antipsicótico, e no TAG, a 1ª opção é a venlafaxina ou sertralina e como 2ª opção, a paroxetina.

Em estudos sobre a DM coexistindo com transtornos de ansiedade, ambos sintomas, depressivos e de ansiedade, responderam à medicação antidepressiva, embora os ADTs e os ISRS possam inicialmente piorar os sintomas de ansiedade, incluído os ataques de pânico, por esse motivo, a dose desses fármacos deve ser introduzida gradual e lentamente (APA, 2010).

De um modo geral, os ISRS são considerados o tratamento de primeira escolha para os transtornos de ansiedade, sendo que todos os fármacos dessa classe tem se demonstrado efetivos em um ou mais tipos de ansiedade. Os IRSN, como a venlafaxina e a duloxetina tem sua eficácia demonstrada nesses casos, em muitos estudos controlados, assim como os ADTs, principalmente a clomipramina e a imipramina (BANDELOW et al., 2008).

A escolha do antidepressivo em cada um dos transtornos se baseia em vários fatores, como a preferência do paciente, a severidade de sua condição, comorbidades, tratamentos prévios, outros medicamentos em uso concomitantemente, risco de suicídio ou abuso de substância, custo, acesso ao tratamento, entre outros (BANDELOW et al., 2008).

3.4 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NO TRATAMENTO DA DOR

Tanto a depressão quanto a dor são condições altamente prevalentes na atenção primária e entre setores especializados da saúde. Estudos epidemiológicos indicam uma prevalência ao longo da vida de sintomas de dor de 24% a 37%, enquanto a DM tem uma prevalência de 5% a 10% na atenção primária (BAIR et al., 2003).

A depressão é o transtorno psiquiátrico mais bem estudado no contexto da dor crônica, e na literatura, são crescentes as evidências de

que as duas condições frequentemente coexistem, no entanto, a relação entre elas permanece incerta (ARNOW et al., 2006) (GUREJE, 2007).

Uma revisão sistemática da literatura sobre depressão e dor, reportou que a prevalência desta comorbidade na atenção primária é 27%, e a depressão está presente em uma média que varia de 5% a 85% dos pacientes com dor, dependendo do setor de cuidado estudado, além disso, o mesmo estudo concluiu que a prevalência de dor em uma população com depressão é mais alta do que as prevalências de cada uma destas condições isoladas (BAIR et al., 2003).

É sabido que a depressão e os sintomas dolorosos são comorbidades comuns e a combinação dessas condições são mais debilitantes do que cada uma delas isoladas, no entanto, se a depressão, por exemplo, é antecedente, consequente ou concomitante à dor crônica, é uma discussão não definida. Muitos autores sugerem que a dor crônica é um fator de risco para o início da depressão, no entanto, crescem evidências de que a depressão é um fator de risco para, ou, é antecedente a dor crônica (GUREJE, 2007).

A apresentação típica da depressão na atenção primária são queixas dolorosas (somáticas) ao invés de queixas emocionais, sendo que mais de 50% dos pacientes com depressão relatam queixas somáticas somente, e pelo menos 60% dessas estão relacionadas à dor, dessa forma, torna-se importante que os clínicos da atenção primária reconheçam que a dor é um sintoma comum de depressão e que a avaliação e o tratamento de ambas as condições são importantes (BAIR et al., 2003).

Um estudo realizado por Arnow et al. (2006) encontrou resultados que revelam que a dor foi mais debilitante quando a DM está presente, além disso, 66% dos pacientes com DM relataram ter dor crônica. Entre indivíduos relatando qualquer dor crônica, 10,4% destes possuíam critérios para DM, ao passo que entre aqueles sem dor, a prevalência de DM foi de 4,5%. O estudo concluiu que a presença da depressão entre indivíduos com dor crônica está associada a maior duração da dor e a não recuperação.

Nesse mesmo sentido, uma revisão sistemática realizada por Bair et al. (2003), obteve como resultado, que os pacientes com dor e depressão como comorbidades, tem mais queixas de dor, dor mais intensa, sintomas de dor mais expressivos e maior duração da dor.

A mesma revisão sistemática evidenciou que a presença de dor afeta o diagnóstico e o tratamento da depressão na atenção primária, e isso provavelmente seja devido às muitas queixas físicas, levando o clínico a associar (pelo menos inicialmente) esses sintomas a uma

condição médica subjacente ao invés de um transtorno depressivo, além disso, a presença da dor foi associada com piores desfechos para a depressão, entre eles, maior severidade da depressão, mais limitações funcionais relacionadas à dor, maiores taxas de desemprego, uso mais frequente de analgésicos opióides e mais visitas ao médico (BAIR et al., 2003).

Existem evidências da existência de um sistema de modulação da dor central, que é capaz de amenizar ou amplificar sinais nociceptivos da periferia. Tanto a serotonina quanto a noradrenalina mostraram amenizar sinais de dor periféricos, desse modo, isso explicaria como a depressão, que está associada à desregulação destes moduladores ao longo de um caminho compartilhado, pode contribuir com a frequente presença dos sintomas de dor, assim, a diminuição de um ou ambos neurotransmissores pode aumentar os sinais de dor periféricos e os antidepressivos, que aumentam esses neurotransmissores, conseqüentemente, diminuem os sinais da dor (BAIR et al., 2003).

Muitas evidências mostram que pacientes com depressão ou ansiedade e dor pode ser beneficiados com o tratamento com fármacos antidepressivos. Existem dados consistentes de que antidepressivos tem um efeito antinociceptivo em várias formas de dor crônica, além disso, esses fármacos podem ser usados em pacientes depressivos ou não, no entanto, os dados sobre a eficácia dos antidepressivos são mais consistentes para dores neuropáticas do que para outros tipos de dor (FISHBAIN, 2000).

Na dor neuropática, os ADTs tem sua eficácia comprovada em muitas condições, sendo a amitriptilina o fármaco mais frequentemente prescrito para neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética dolorosa e dor do membro fantasma e o segundo mais prescrito para neuralgia do trigêmeo, segundo um estudo epidemiológico realizado no Reino Unido, dando suporte para o uso apropriado desse fármaco no contexto da atenção primária (HALL et al., 2013) (HALL; CARROLL; MCQUAY, 2008).

Os efeitos analgésicos dos ADTs ocorrem mesmo na ausência de depressão ou onde não há efeito antidepressivo, em doses mais baixas do que aquelas utilizadas para o tratamento da depressão e com um início do efeito mais rápido (aproximadamente uma semana) do que o necessário para o efeito antidepressivo (LYNCH, 2000).

Uma meta-análise realizada para avaliar os efeitos de antidepressivos na profilaxia das dores de cabeça e migrânea demonstrou que de um modo geral, os antidepressivos apresentam

vantagens para esses pacientes, no entanto esse benefício varia em magnitude, sendo que em relação aos ADTs, as evidências são substanciais, por outro lado, em relação aos ISRS (uma classe menos estudada para uso no tratamento da dor) são necessários mais estudos (TOMKINS et al., 2001).

Com relação aos ISRS no tratamento da dor, estudos sugerem que essa classe tenha um efeito antinociceptivo menor do que outros antidepressivos. Uma revisão de ensaios clínicos controlados demonstrou que na maioria dos estudos, os ISRS não foram superiores ao placebo em vários tipos de dor, concluindo que se os ISRS são capazes de melhorar a dor crônica, independente de coexistir depressão, isso permanece incerto pelo fato de existirem poucos estudos e seus resultados serem conflitantes (LYNCH, 2000) (FISHBAIN, 2000).

Outra revisão de ensaios clínicos controlados, também procurando avaliar a eficácia dos ISRS no manejo de várias síndromes de dor crônica (fibromialgia, neuropatia diabética, migrânea, cefaleia tensional e dor mista crônica) obteve resultados semelhantes, ou seja, existem poucos estudos e os existentes apresentam resultados conflitantes, por isso são necessários mais estudos para elucidar se estes fármacos possuem efeitos analgésicos (JUNG; STAIGER; SULLIVAN, 1997).

Revisões com antidepressivos na analgesia sugerem que os fármacos com efeito de inibição sobre ambos os neurotransmissores, serotonina e noradrenalina, mostram um efeito analgésico maior, e por esse motivo, os antidepressivos com ação mista, como a amitriptilina, e mais recentemente a venlafaxina devem permanecer como tratamento de primeira escolha para o alívio da dor (JUNG; STAIGER; SULLIVAN, 1997).

Um estudo de Fishbain et al. (2000) concluiu que antidepressivos de ação dual são superiores aos de ação sobre um único neurotransmissor (ISRS, por exemplo) para o alívio da dor. A inibição de recaptção de NA é o mecanismo mais importante que atua sobre a dor crônica, enquanto que a inibição da recaptção de 5-HT não parece ser determinante para estes casos.

A venlafaxina apresentou efeitos positivos em pacientes sofrendo de dor crônica em vários estudos, e esses efeitos provavelmente se devem à sua ação dual nas transmissões serotoninérgica e noradrenérgica. Um estudo observacional realizado por Bagré et al. (2008) na atenção primária na Suíça avaliou a eficácia da venlafaxina em pacientes com dor crônica e sintomas depressivos, e encontrou resultados significativos e contínuos de redução de

intensidade da dor pela venlafaxina em pacientes tratados a mais de 3 meses, sendo que 80% dos participantes receberam doses menores de 150 mg.

4 METODOLOGIA

Para se alcançar o objetivo específico 1, foi realizada uma revisão sistemática que permitiu traçar o perfil teórico dos usuários de fármacos antidepressivos no Brasil e em outros países.

Os objetivos de 2-6 foram alcançados através da aplicação de entrevistas questionários semi-estruturados aos usuários do serviço que aceitaram participar do estudo. Estes dados foram coletados nas farmácias públicas de Maravilha, que realizam dispensação de fármacos antidepressivos, conforme será detalhado adiante.

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Na definição de Bettany-Saltikov (2010), “a revisão sistemática é um tipo particular de revisão da literatura. É um resumo da literatura de pesquisa relacionada a uma única pergunta”. Segundo o mesmo autor, para ser efetiva, é necessário identificar, selecionar, avaliar e sintetizar todas as evidências de qualidade relevantes para a questão a ser respondida, isto é, estudos com um desenho bem definido, que permitam responder o que é questionado (BETTANY-SALTIKOV, 2010).

4.1.1 Protocolo

De acordo com Bettany-Saltikov (2010), a realização de um protocolo antes da revisão sistemática contribui para minimizar o viés da pesquisa, pois o pesquisador não poderá selecionar os artigos que serão utilizados conforme o resultado identificado. Este protocolo deve ser possível de ser repetido e incluir: a questão a ser respondida, a introdução da revisão, os objetivos, critérios de inclusão e exclusão, a estratégia de pesquisa, a identificação de como os artigos serão selecionados, a qualidade dos artigos a serem selecionados e quais dados serão extraídos para responder a questão.

Desta forma, elaboramos um protocolo antes de iniciar a revisão sistemática da literatura, onde definimos os critérios de exclusão e inclusão, as bases de dados pesquisadas, as palavras-chave e a estratégia de busca em cada base de dados selecionada.

4.1.1.1 Critérios de inclusão

Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados para os resultados da revisão sistemática:

a) data de publicação: desde 1990, ano do marco regulatório do SUS;

b) idioma: publicações em qualquer idioma;

c) espécie: estudos em humanos, de ambos os sexos;

d) tipo de publicação: todos os tipos de publicação contendo estudos sobre o perfil de consumo de antidepressivos na atenção primária na população geral, em adultos (acima 18 anos) para qualquer patologia;

e) tipo de estudo: observacional.

4.1.1.2 Critérios de exclusão

a) publicações em duplicata;

b) estudos experimentais (ensaios clínicos);

c) estudos de custo-efetividade;

d) estudos de revisão da literatura;

e) livros;

e) estudos publicados antes de 1990;

f) estudos em crianças e adolescentes (este critério foi adicionado após a verificação que os pacientes entrevistados no serviço de saúde eram todos adultos).

4.1.1.3 Base de dados

As bases de dados selecionadas foram Medline, Cochrane, DARE, PsycINFO e LILACS. A pesquisa na Medline foi realizada usando a plataforma Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). A pesquisa na Cochrane Library e DARE foi realizada através da plataforma Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick>) e a pesquisa na base de dados LILACS foi realizada via Bireme (<http://lilacs.bvsalud.org/>). O período relevante das publicações inicia em 1990 com a aprovação da Lei 8.080 que regulamenta o funcionamento do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil.

4.1.1.4 Palavras-chave

A seleção das palavras-chave foi baseada nas diferentes denominações de fármacos antidepressivos utilizados na literatura, bem como o nome dos antidepressivos mais comumente utilizados em farmacoterapia para as patologias de interesse: transtornos depressivos, de ansiedade e dor, limitando este uso no âmbito da atenção básica.

4.1.1.5 Estratégia de busca

A estratégia de busca nas bases de dados foi similar, exceto por diferenças nos termos em saúde padronizados em cada uma delas. A busca foi realizada no mês de abril de 2016 em todas as bases de dados incluídas utilizando a seguinte combinação de termos: #1 AND #2 AND #3 AND #4, #1 AND # 2 AND # 3AND #5 e #1 AND #2 AND #3 AND #6, conforme segue nos quadros abaixo:

Quadro 1 - Estratégia de busca na base de dados PsycINFO

#	Palavra-chave	Termos encontrados
1	Antidepressivos	{Antidepressant Drugs} OR {Bupropion} OR {Chlorimipramine} OR {Citalopram} OR {Fluoxetine} OR {Fluvoxamine} OR {Mianserin} OR {Moclobemide} OR {Nefazodone} OR {Paroxetine} OR {Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors} OR {Serotonin Reuptake Inhibitors} OR {Sertraline} OR {Tranlycypromine} OR {Trazodone} OR {Tricyclic Antidepressant Drugs} OR {Venlafaxine} OR {Zimeldine}OR {amitriptyline} OR {desipramine} OR {imipramine} OR {maprotiline} OR {nortriptyline}
2	Atenção primária à saúde	{Primary Health Care}
3	Farmacoterapia	{Drug therapy}
4	Ansiedade	{Acute Stress Disorder} OR {Anxiety} OR {Anxiety Disorders} OR {Anxiety Management} OR {Castration Anxiety} OR {Death Anxiety} OR {Generalized Anxiety Disorder} OR {Obsessive Compulsive Disorder} OR {Panic Attack} OR {Panic Disorder} OR {Phobias} OR {Post-Traumatic Stress} OR {Posttraumatic Stress Disorder} OR {Separation Anxiety Disorder} OR {Social Anxiety} OR {Speech

		Anxiety}
5	Depressão	{Anaclitic Depression} OR {Atypical Depression} OR {Bipolar Disorder} OR {Depression (Emotion)} OR {Dysthymic Disorder} OR {Endogenous Depression} OR {Late Life Depression} OR {Major Depression} OR {Postpartum Depression} OR {Reactive Depression} OR {Recurrent Depression} OR {Treatment Resistant Depression}
6	Dor	{Aphagia} OR {Back Pain} OR {Chronic Pain} OR {Fibromyalgia} OR {Headache} OR {Myofascial Pain} OR {Neuralgia} OR {Neuropathic Pain} OR {Pain} OR {Pain Management} OR {Somatoform Pain Disorder}

Fonte: o autor

Quadro 2 - Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

#	Palavra-chave	Termos encontrados
1	Antidepressivos	("Antidepressive Agents"[Mesh] OR "Antidepressive Agents" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh] OR "Antidepressive Agents, Second-Generation" [Pharmacological Action] OR "Antidepressive Agents, Tricyclic" [Pharmacological Action] OR "Fluvoxamine"[Mesh] OR "Bupropion"[Mesh] OR "Citalopram"[Mesh] OR "Monoamine Oxidase Inhibitors"[Mesh] OR "Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors"[Mesh]) OR "Fluoxetine"[Mesh]

2	Atenção primária à saúde	Primary Health Care
3	Farmacoterapia	Drug therapy
4	Ansiedade	Anxiety Disorders
5	Depressão	"Depression"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Long-Term Synaptic Depression"[Mesh] OR "Depression, Postpartum"[Mesh] OR "Cortical Spreading Depression"[Mesh] OR "Depression, Chemical"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[Mesh] OR "Depressive Disorder, Major"[Mesh] OR "Bipolar Disorder"[Mesh]
6	Dor	("Pain"[Mesh] OR "Acute Pain"[Mesh] OR "Pain Management"[Mesh] OR "Breakthrough Pain"[Mesh] OR "Musculoskeletal Pain"[Mesh] OR "Chronic Pain"[Mesh] OR "Nociceptive Pain"[Mesh] OR "Pain Perception"[Mesh] OR "Pain, Referred"[Mesh] OR "Facial Pain"[Mesh] OR "Neuralgia"[Mesh] OR "Somatosensory Disorders"[Mesh] OR "Headache"[Mesh] OR "Nociceptors"[Mesh] OR "Myalgia"[Mesh] OR "Mastodynia"[Mesh] OR "Arthralgia"[Mesh] OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR "Dysmenorrhea"[Mesh] OR "Somatoform Disorders"[Mesh])

Fonte: o autor

Quadro 3 - Estratégia de busca na base de dados Cochrane e DARE (via Wiley Online Library)

#	Palavra-chave	Termos encontrados
1	Antidepressivos	Antidepressive Agents (explode all trees)
2	Atenção primária à saúde	Primary Health Care (single MeSH term)
3	Farmacoterapia	Drug therapy (single MeSH term)
4	Ansiedade	Anxiety Disorders (explode all trees)
5	Depressão	Depressive disorders (Explode all trees)
6	Dor	Pain (explode all trees)

Fonte: o autor

Quadro 4 - Estratégia de busca na base de dados LILACS (via Bireme)

#	Palavra-chave	Termos encontrados
1	Antidepressivos	Antidepressive Agents
2	Atenção primária à saúde	Primary Health Care
3	Farmacoterapia	Drug therapy OR pharmacotherapy
4	Ansiedade	Anxiety Disorders
5	Depressão	Depressive disorder OR Depression OR Major Depressive Disorder
6	Dor	Pain

Fonte: o autor

4.1.2 Seleção dos artigos

A seleção dos artigos foi dividida em duas rodadas ou etapas. Na primeira rodada, as referências obtidas das bases de dados, bem como o seu resumo, foram separadas em pastas por base de dados e separadas por patologia (depressão, ansiedade e dor). Os resumos dos artigos foram lidos, e paralelamente, foram criadas outras 3 (três) pastas onde os artigos foram salvos conforme os dados disponíveis no seu resumo: artigos incluídos, artigos excluídos (pasta subdividida por motivo da exclusão: duplicata, ensaio clínico, custo-efetividade, não aborda o perfil de consumo, publicações antes de 1990, livro e não foi possível acessar) e indeterminados.

A seleção foi iniciada pela base de dados Pubmed e subsequentemente, nesta ordem, PsycINFO, LILACS, DARE e Cochrane.

Os artigos considerados indeterminados, ou seja, que não foram possíveis incluir ou excluir apenas com os dados disponíveis no resumo, foram lidos na íntegra, exceto aqueles que não conseguimos acessar.

Na segunda rodada, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra, a fim de confirmar a elegibilidade, e concomitantemente, extrair os dados interessantes para o nosso estudo, ou seja, realizamos uma segunda etapa de seleção e, também, a extração dos dados.

Para a extração dos dados, foram elaboradas quatro diferentes tabelas e os dados extraídos dos estudos foram: autores, ano e local de publicação, tipo de estudo, instrumento de coleta dos dados utilizado, tamanho da amostra, classe de antidepressivo ou antidepressivo mais consumido e/ou prescrito, diagnóstico, instrumento de diagnóstico, prescritor, reações adversas, aderência, tempo de tratamento, e os dados sobre o perfil da população estudada (sexo, idade, escolaridade, profissão).

4.2 POPULAÇÃO ESTUDADA

O estudo foi realizado no município de Maravilha, localizado no extremo-oeste do estado de Santa Catarina (figura 2), com uma população estimada, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) para o ano de 2016, de 24.712 habitantes, sendo que 80,8% da população do município é urbana (BRASIL, 2016).

Figura 2. Mapa do estado de Santa Catarina localizando o município estudado



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Maravilha>

A faixa etária da população adulta, segundo dados do IBGE do Censo demográfico (2010), se distribui conforme a tabela abaixo (tabela 1).

Tabela 1: Distribuição por faixa etária da população adulta no município estudado

Faixa etária (anos)	(%)
15-24	17,8%
25-39	23,9%
40-59	25,2%
60 ou mais	12,3%

Fonte: IBGE (2010)

Com relação ao grau de escolaridade dos munícipes, dados obtidos do DATASUS (2010) indicam que mais da metade (56,4%) possui o 2º ciclo fundamental completo (corresponde aos quatro últimos anos do ensino fundamental), 13,7% concluiu apenas o 1º ciclo fundamental completo (até o 5º ano) e 20,13% dos munícipes não possui instrução ou não concluiu o 1º ciclo fundamental.

Maravilha destaca-se na agropecuária, principalmente na produção de aves de corte, gado, leite e suínos. Na agricultura, destaca-

se a produção de grãos, como milho e soja, além de feijão e trigo e ainda há a produção de fumo em folha (MARAVILHA, 2013).

O índice de desenvolvimento humano (IDH) do município é 0,781 em 2010, um índice considerado alto. No que diz respeito ao setor econômico do município, em 2013, os setores que mais contribuíram com o movimento econômico foram: setor industrial, que representou 54,13%, o comércio representou 20,21% seguido do setor agropecuário com 15,94% (MARAVILHA, 2013).

A cobertura populacional das Equipes de Saúde da Família (ESF) é 80,4% considerando a média por equipe de três mil pessoas, conforme dados do DATASUS. Atualmente, o município de Maravilha possui seis Unidades Básicas de Saúde (UBS) distribuídas em todo o município e conta com seis ESF além de um Centro de Apoio Psicossocial (CAPS) e um Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF), que conta com uma equipe formada por um farmacêutico, um assistente social, um fisioterapeuta, um psicólogo e um médico (MARAVILHA, 2013).

O município conta com o atendimento no serviço público de saúde de oito médicos clínicos gerais, um pediatra, dois ginecologistas e um médico psiquiatra que atua no CAPS, 20 horas semanais. Convém aqui citar que além do psiquiatra que atua no CAPS, existe apenas mais um profissional de psiquiatria que atende no município uma vez a cada 15 dias. Além desses, existem outros profissionais em municípios vizinhos, no entanto, é necessário que o paciente se desloque para ter o atendimento.

Existem seis farmácias destinadas ao fornecimento gratuito de medicamentos, no entanto, apenas duas realizam dispensação de fármacos antidepressivos, isto porque o município possui apenas três farmacêuticos em seu quadro. São elas a Farmácia Central, localizada junto a Unidade Básica de Saúde Centro I, e a Farmácia da Unidade Básica de Saúde do CAIC, locais onde foram realizadas as entrevistas com os usuários do serviço pela pesquisadora e mais um profissional farmacêutico.

Maravilha foi escolhida como local para a realização da coleta de dados pelo fato de a pesquisadora trabalhar e residir no município.

Foram considerados elegíveis para participar da pesquisa, usuários que procuraram o serviço das farmácias públicas do município, com prescrição de medicamentos antidepressivos e que aceitaram participar do estudo, bem como, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). A ausência ou a impossibilidade do usuário do medicamento em responder a entrevista, a não aceitação ou a

prescrição contendo antidepressivos que não faziam parte da Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME), foram considerados critérios de exclusão.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, através do parecer consubstanciado número 1.450.025.

4.3 AMOSTRA E COLETA DE DADOS

Foram entrevistados 189 usuários, entre os dias 27 de abril e 26 de julho de 2016. Do total, 129 pacientes foram entrevistados na farmácia central e os outros 60 na farmácia do CAIC. Esta divisão foi feita levando em consideração os dados do sistema de gestão de estoques do município, onde consta que aproximadamente um terço dos antidepressivos são dispensados na farmácia do CAIC.

O tamanho da amostra foi definido conforme a fórmula abaixo considerando uma proporção de 80%, nível de confiança de 90% e erro máximo de 5%.

$$n = \frac{N \times Z^2 \times p \times (1-p)}{(N-1) \times e^2 + Z^2 \times p \times (1-p)}$$

Onde:

n = tamanho da amostra

N = tamanho do universo

Z = 1,645 (nível de confiança de 90%)

e = margem de erro máximo

p = proporção

Os usuários que responderam a entrevista foram escolhidos de maneira aleatória, da seguinte forma: tanto na parte da manhã, quanto na parte da tarde, o primeiro paciente que procurava a farmácia e que se enquadrasse nos critérios estabelecidos, foi entrevistado. Algumas vezes, por conta do fluxo de pessoas e outras atividades do farmacêutico, foram entrevistados dois pacientes por turno (os primeiros dois), e por outro lado, houve dias em que nenhum paciente foi entrevistado, no entanto, durante todo o período, as entrevistas sempre obedeceram a ordem descrita acima.

4.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O estudo com os usuários foi realizado baseado em um roteiro de entrevista semiestruturada, com questões a respeito do tratamento com fármacos antidepressivos e de perfil epidemiológico, como sexo, idade, escolaridade, entre outros. Este roteiro foi elaborado pelos pesquisadores (Apêndice B) e inspirado por outros dois estudos, um de Rodrigues e Facchini (2004), e o outro de Freitas e Marques (2008), além disso, a aderência ao tratamento medicamentoso foi determinada pelo Teste de Morisky-Green, o teste mais utilizado no Brasil, de acordo com Ben, Neumann e Mengue (2012).

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

One-sample T-Test foi usado para comparar os números de pacientes por sexo, idade, tipo de prescritor, tipo de sistema fornecedor dos medicamentos, duração do tratamento e classe de antidepressivos obtidos na literatura ou no levantamento de campo com o valor hipotético (e.g. com 50% ou com os valores obtidos na literatura). O teste de Friedman foi utilizado para comparar a diferença na quantidade de trabalhos citando os diferentes tipos de transtornos, classe farmacológica, estado civil e especialidade do prescritor. Além disso, utilizamos o teste de Mann-Whitney para comparar o nível de adesão e idade entre os sexos.

O teste de correlação de Spearman foi utilizado para correlacionar o nível de escolaridade com o número de usuários de antidepressivos. Todas as análises quantitativas foram feitas através do aplicativo online **Intellectus Statistics**: <https://analyze.intellectusstatistics.com>.

5 RESULTADOS

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Um fluxograma descrevendo o processo de seleção dos estudos elegíveis está representado na figura 1. A busca nas bases de dados incluídas retornou um total de 491 estudos. Aplicando os critérios de exclusão pré-definidos foram excluídos a maioria dos estudos irrelevantes (407 estudos excluídos de um total de 491) pelos dados fornecidos no resumo. Permaneceram 84 estudos, e destes, 11 não foi possível acessar o texto completo (enviamos *e-mail* para os autores e também entramos em contato pelo *website* Research Gate); os 73 artigos restantes foram lidos na íntegra, tiveram seus resultados tabulados e através deste procedimento, resultaram 42 estudos com resultados relevantes. Estudos realizados em adolescentes e crianças foram excluídos pela impossibilidade de comparação de dados, já que nossa pesquisa de campo não incluiu nenhum paciente nessas faixas etárias.

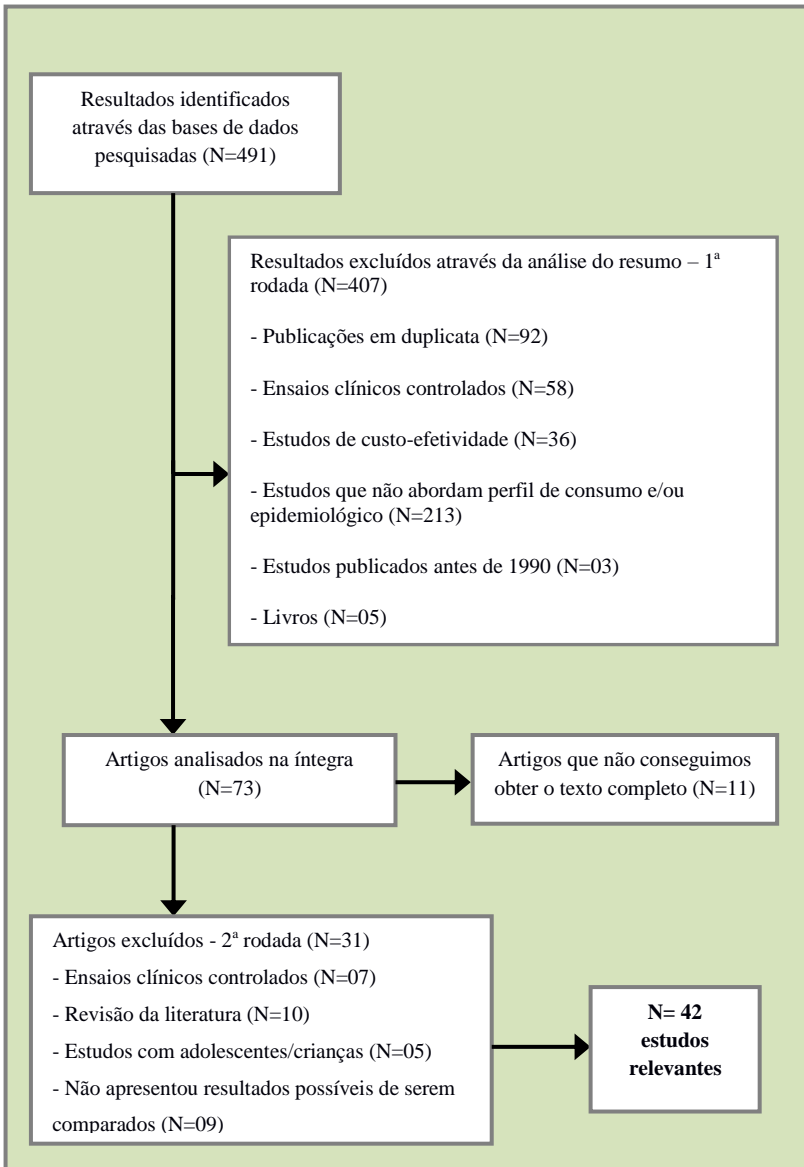
A maioria dos estudos incluídos em nossa revisão foi realizado em indivíduos com diagnóstico de depressão (n=34), no entanto, em muitos destes, os transtornos de ansiedade e /ou dor estavam presentes, sendo difícil separar esses transtornos; 04 estudos foram específicos na abordagem da dor crônica; 01 estudo realizado com indivíduos com depressão delirante e 03 estudos abordaram mais especificamente os transtornos de ansiedade.

Os principais dados buscados nos estudos incluídos nessa revisão sistemática da literatura foram àqueles referentes ao perfil sociodemográfico como: gênero, faixa etária, situação conjugal, escolaridade, ocupação e dados a respeito do tratamento medicamentoso, como fármacos mais prescritos, especialidades médicas prescritoras, duração do tratamento, reações adversas e aderência.

Com relação aos efeitos adversos, somente um estudo apresentou dados possíveis de serem comparados à nossa amostra, pois apenas três trabalhos apresentavam informações de reações adversas, no entanto, dois deles foram realizados em populações específicas (idosos, acima de 65 anos e indivíduos resistentes ao tratamento antidepressivo). O único estudo relevante foi o de Clayton et al. (2002), que mediu a prevalência de disfunção sexual em pacientes tomando antidepressivos em monoterapia.

Nenhum estudo apresentou dados a respeito da profissão dos indivíduos estudados.

Figura 3 – Diagrama de fluxo da revisão sistemática



Fonte: o autor

5.1.1 Gênero

Na tabela 2, estão colocados os estudos que apresentaram resultados de gênero dos indivíduos estudados e também o tipo de transtorno (n=35). A análise pelo One-sample T-Test retornou o valor de p estatisticamente significativo ($p < 0,001$), isto é, a porcentagem de usuários do sexo feminino é significativamente maior que o acaso (50% de chance), portanto, maior que o do sexo masculino. Com relação aos transtornos estudados, o Teste de Friedman demonstrou que o número de trabalhos que citam depressão ou transtornos depressivos é significativamente maior que aqueles que relatam ansiedade e outros transtornos ($p < 0,001$) (tabela 3).

Tabela 2 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de percentual de gênero

(continua)

Estudo	Local	(N)	Sexo feminino (%)	Transtorno estudado
Hameed et al. (2005)	EUA	96	76	Depressão maior
Mulrow et al. (2000)	EUA	5.940	71	Transtornos depressivos, ansiedade, depressão maior
Hudson et al. (2015)	EUA	190	83	Depressão, transtorno pânico, ansiedade generalizada, stress pós-traumático
Hall et al. (2006)	Reino Unido	37.731	51	Neuralgia pós-herpética, do trigêmeo, do membro fantasma e neuropatia diabética dolorosa
Begré et al. (2008)	Suíça	505	61	Depressão + dor
Croghan et al. (1997)	EUA	1.242	76	Depressão

Tabela 2 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de percentual de gênero

(continua)

Estudo	Local	(N)	Sexo feminino (%)	Transtorno estudado
Hämäläinen et al. (2009)	Finlândia	288	68,7	Depressão maior
König et al. (2001)	Alemanha	26	69,2	Depressão delirante
Verger et al. (2008)	França	258	70,3	Depressão maior, ansiedade, dor crônica
Piek et al. (2014)	Holanda	1.571	72,3	Depressão maior
Serrano et al. (2014)	Espanha	29	82,8	Depressão maior
Lima e Fleck (2011)	Brasil	179	73	Depressão maior
Joo et al. (2005)	EUA	389	70	Depressão
Balestrieri et al. (2004)	Itália	2.093	63,7	Depressão
Sicras-Mainar et al. (2012)	Espanha	2.260	74	Depressão
Ayalon et al. (2012)	Israel	2.217	62	Depressão e ansiedade
Badger e Nolan (2006)	Reino Unido	60	61,6	Depressão
Bauer et al. (2008)	Europa (12 países)	3.468	68,2	Depressão
Bellantuono et al. (2002)	Itália	1.413	63,8	Depressão
Coupland et al. (2015)	Reino Unido	238.963	61,1	Depressão
Rizvi et al. (2014)	Canadá	1.212	67,4	Depressão
DeJesus et al. (2013)	EUA	333	75	Depressão

Tabela 2 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de percentual de gênero

(continua)

Estudo	Local	(N)	Sexo feminino (%)	Transtorno estudado
Sinclair et al. (2014)	Escócia	206	71,4	Depressão, ansiedade, dor, insônia, transtorno obsessivo-compulsivo
Coupland et al. (2011)	Reino Unido	60.746	66,7	Depressão
Hall, Carroll, McQuay (2008)	Reino Unido	5.445	51	Neuralgia pós-herpética, do trigêmeo, do membro fantasma e neuropatia diabética dolorosa
Maidment, Livingston, Katona (2002)	Inglaterra	67	51	Depressão
Pinto-Meza et al. (2008)	Espanha	333	80	Depressão maior e outros transtornos depressivos
Ayalon et al. (2011)	Israel	25.092	53	Transtornos psiquiátricos
Tamburrino, Nagel, Lynch (2011)	EUA	148	80	Depressão e distímia
Rambelomanana et al. (2006)	França	778	72,8	Depressão
Simon et al. (1993)	EUA	3.905	66	Depressão, dor, ansiedade, estresse
Sleath, Rubin, Huston (2001)	EUA	407	67,3	Depressão, dor
Weisberg et al. (2007)	EUA	539	76	Transtornos de ansiedade
Motjabai e Olfson (2008)	EUA	673	73,5	Transtornos psiquiátricos

Tabela 2 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de percentual de gênero

Estudo	Local	(N)	(conclusão)	
			Sexo feminino (%)	Transtorno estudado
Clayton et al. (2002)	EUA	6.297	72	Depressão

35 estudos

Fonte: o autor

Tabela 3 - Comparação por pares para os *ranks* de depressão, ansiedade e outros transtornos

Comparação	Diferença observada	Diferença crítica
Depressão – Ansiedade	37,5	20,03
Depressão – Outros	30	20,03
Ansiedade – Outros	7,5	20,03

Fonte: o autor

5.1.2 Faixa etária

Abaixo, os estudos que apresentaram resultados de faixa etária ($n=25$) na tabela 4. Na análise pelo One-sample T-Test obtivemos como resultado que a idade média dos usuários é significativamente maior do que quarenta anos ($p=0,002$). Naqueles estudos que apresentavam a idade em uma faixa, e não uma média de idade, optamos pelo limite inferior de idade para desafiar a nossa hipótese.

Tabela 4 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de faixa etária

Estudo	Local	(N)	Faixa etária (média ou faixa mais prevalente* em anos)
Mulrow et al. (2000)	EUA	5.940	45
Hudson et al. (2015)	EUA	190	49,8
Begré et al. (2008)	Suíça	505	50,5
Hämäläinen et al. (2009)	Finlândia	288	40 – 49*
König et al. (2001)	Alemanha	26	48
Verger et al. (2008)	França	258	49,4
Piek et al. (2014)	Holanda	1.571	48,1
Serrano et al. (2014)	Espanha	29	47,5
Lima e Fleck (2011)	Brasil	179	38,5
Balestrieri et al. (2004)	Itália	2.093	46 – 64*
Sicras-Mainar et al. (2012)	Espanha	2.260	58,8
Ayalon et al. (2012)	Israel	2.217	46 – 65*
Bauer et al. (2008)	Europa (12 países)	3.468	46,8
Bellantuono et al. (2002)	Itália	1.413	44
Coupland et al. (2015)	Reino Unido	238.963	39,5
Rizvi et al. (2014)	Canadá	1.212	47
DeJesus et al. (2013)	EUA	333	39
Sinclair et al. (2014)	Escócia	206	56,2
Pinto-Meza et al. (2008)	Espanha	333	45,5
Ayalon et al. (2011)	Israel	25.092	22 – 45*
Tamburrino, Nagel, Lynch (2011)	EUA	148	50,7
Rambelomanana et al. (2006)	França	778	48
Simon et al. (1993)	EUA	3.905	39,1
Sleath, Rubin, Huston (2001)	EUA	407	35 – 44*
Clayton et al. (2002)	EUA	6.297	42,7
25 estudos			

Fonte: o autor

5.1.3 Situação conjugal

Um total de 13 estudos apresentou resultados a respeito da situação conjugal dos indivíduos, conforme tabela 5. O resultado da análise estatística pelo One-sample T-Test nos demonstrou que a quantidade de pacientes casados nos estudos incluídos é significativamente maior do que os outros estados civis juntos ($p = 0,006$).

Tabela 5 – Resumo dos estudos que apresentaram situação conjugal

Estudo	Local	(N)	Casados (%)
Hämäläinen et al. (2009)	Finlândia	288	52,7
Serrano et al. (2014)	Espanha	29	55,2
Lima e Fleck (2011)	Brasil	179	52
Balestrieri et al. (2004)	Itália	2.093	70,1
Bauer et al. (2008)	Europa (12 países)	3.468	58,6
Bellantuono et al. (2002)	Itália	1.413	73,6
DeJesus et al. (2013)	EUA	333	50
Maidment, Livingston, Katona (2002)	Inglaterra	67	61,2
Pinto-Meza et al. (2008)	Espanha	333	63
Tamburrino, Nagel, Lynch (2011)	EUA	148	46
Weisberg et al. (2007)	EUA	539	50
Motjabai e Olfson (2008)	EUA	673	54,3
Clayton et al. (2002)	EUA	6.297	69,6
13 estudos			

Fonte: o autor

5.1.4 Aderência ao tratamento farmacológico

Quatro trabalhos mediram a aderência ao tratamento com fármacos antidepressivos, conforme demonstrado na tabela 6, abaixo. Conforme a análise pelo One-sample T-Test, a quantidade de usuários

aderentes nos estudos foi significativamente maior do que os que não aderiram ($p=0,047$).

Tabela 6 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de aderência ao tratamento

Estudo	Local	(N)	Aderentes (%)
Serrano et al. (2014)	Espanha	29	72,4
Maidment, Livingston, Katona (2002)	Inglaterra	67	67,2
Pinto-Meza et al. (2008)	Espanha	333	56%
Tamburrino, Nagel, Lynch (2011)	EUA	148	86%
04 estudos			

Fonte: o autor

5.1.5 Fármacos mais prescritos

Um total de vinte e sete estudos ($n=27$) apresentou dados de consumo de fármacos antidepressivos, conforme apresentado no quadro 5 e tabela 7, onde os resultados desses estudos são apresentados por classe farmacológica. A análise pelo Teste de Friedman demonstrou que a quantidade de trabalhos mencionando os ISRS foi significativamente maior do que os ADTs e outros antidepressivos ($p<0,001$) (tabela 8).

Quadro 5 – Resumo dos estudos que apresentaram os fármacos e/ou classes de antidepressivos mais consumidos /prescritos

Estudo	Local	(N)	Antidepressivo mais consumido
Oedegaard et al. (2011)	Noruega	306.186	Citalopram
Hameed et al. (2005)	EUA	96	Sertralina
Hudson et al. (2015)	EUA	190	Citalopram
Hylan et al. (1999)	Espanha	160	Fluoxetina
Croghan et al. (1997)	EUA	1.242	Fluoxetina
Martín-Agueda, Álamo-González, López-Muñoz (2005)	Espanha	339	Paroxetina
Joo et al. (2005)	EUA	389	Citalopram
Balestrieri et al. (2004)	Itália	2.093	ISRS

Badger e Nolan (2006)	Reino Unido	60	ISRS
Bauer et al. (2008)	Europa (12 países)	3.468	Fluoxetina
Bellantuono et al. (2002)	Itália	1.413	ISRS
Coupland et al. (2015)	Reino Unido	238.963	Citalopram
Rizvi et al. (2014)	Canadá	1.212	Venlafaxina XR
DeJesus et al. (2013)	EUA	333	Citalopram
Dunn et al. (1999)	Reino Unido	16.204	ADT
Coupland et al. (2011)	Reino Unido	60.746	ISRS
Hall, Carroll, McQuay (2008)	Reino Unido	5.445	Amitriptilina
Hall et al. (2013)	Reino Unido	102.386	Amitriptilina
Maidment, Livingston, Katona (2002)	Inglaterra	67	ISRS
Pinto-Meza et al. (2008)	Espanha	333	Paroxetina
Poluzzi et al. (2004)	Itália	1.132	ISRS
Rambelomanana et al. (2006)	França	778	Paroxetina
Simon et al. (1993)	EUA	3.905	Imipramina
Sleath, Rubin, Huston (2001)	EUA	407	Sertralina
Weisberg et al. (2007)	EUA	539	ISRS/ISRN
Motjabai e Olfson (2008)	EUA	673	Sertralina
Clayton et al. (2002)	EUA	6.297	Fluoxetina
27 estudos			

Fonte: o autor

Tabela 7 – Quantitativos por classe farmacológica dos fármacos mais consumidos, segundo os estudos incluídos

Tipo	N=27	(%)
ISRS	22	81,4%
Citalopram	5	22,7
Fluoxetina	4	18,1
Paroxetina	3	13,6
Sertralina	3	13,6
Não especificado	7	31,8
ADTs	4	14,8
Amitriptilina	2	40
Nortriptilina	0	0
Imipramina	1	20
Clomipramina	0	0
Não especificado	1	20
Outros	1	3,70
Venlafaxina XR	1	100
Bupropiona	0	0
Não especificado	0	0

Fonte: o autor

Tabela 8 – Comparação por pares para os *ranks* de ISRS, ADT e Outros

Comparação	Diferença observada	Diferença crítica
ISRS – ADTs	26,5	17,59
ISRS – Outros	20	17,59
ADTs – Outros	6,5	17,59

Fonte: o autor

5.1.6 Duração do tratamento farmacológico

Abaixo, seguem os estudos que apresentaram dados que dizem respeito à duração do tratamento farmacológico com antidepressivos (tabela 9). Não foi possível realizar a análise quantitativa desses dados.

Tabela 9 – Resumo dos estudos que apresentaram resultados de duração do tratamento farmacológico com antidepressivos

Estudo	Local	(N)	Duração
Piek et al. (2014)	Holanda	1.571	86,8% mais de 1 ano
Joo et al. (2005)	EUA	389	10% mais de 1 ano
Coupland et al. (2015)	Reino Unido	238.963	36,6% mais de 1 ano Média: 221 dias
Sinclair et al. (2014)	Escócia	206	Média : 4,9 anos
Coupland et al. (2011)	Reino Unido	60.746	Média: 354 dias
Maidment, Livingston, Katona (2002)	Inglaterra	67	Média: 4,5 anos
06 estudos			

Fonte: o autor

No que diz respeito às especialidades médicas prescritoras, a grande maioria dos fármacos antidepressivos foi prescrito pelo médico clínico geral, como foi o caso de 23 estudos, enquanto que outros 10

estudos tiveram a prescrição de clínicos gerais e psiquiatras, totalizando 33 estudos que apresentaram esse tipo de informação.

5.2 PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DA AMOSTRA ESTUDADA

Foram entrevistados 189 usuários de fármacos antidepressivos que retiram seu medicamento na farmácia pública municipal, sendo que, 89,3% (n=168) são mulheres e 10,6% (n=20) homens. Na análise estatística através do One-sample T-Test, obtivemos que esse percentual encontrado na amostra é significativamente maior ($p < 0,001$) do que aquele que encontramos na literatura (68,6%) através da revisão sistemática.

A faixa etária ficou distribuída conforme descrito na tabela 10. Aplicando o teste de Mann-Whitney aos nossos resultados, observamos que a idade mínima dos usuários do sexo feminino e masculino diferem significativamente na amostra, sendo que a média de idade mínima dos homens (51,5 anos) foi significativamente ($p = 0,039$) maior do que as mulheres (46,1 anos). Utilizando o One-sample T-Test obtivemos que tanto a média da idade mínima das mulheres quanto dos homens foi significativamente maior do que quarenta anos ($p < 0,001$), no entanto, essa média da idade mínima, no caso das mulheres, não diferiu significativamente da média da literatura (44,9 anos; $p = 0,16$), enquanto no caso dos homens, sim (44,9 anos; $p = 0,014$), nos indicando que os usuários do sexo masculino são mais velhos na amostra estudada.

No que se refere à escolaridade, a maioria (61,6%), possui o ensino fundamental completo ou incompleto (Tabela 10). Utilizando a correlação de Spearman determinamos que existe uma forte correlação negativa entre a escolaridade e os usuários de antidepressivos, ou seja, quanto menor a escolaridade, maior o número de pacientes.

Com relação à ocupação dos entrevistados, somente 1,6% se declarou desempregado no momento da entrevista e 14,8% se declarou aposentado, sendo que, as ocupações mais frequentes foram: dono (a) de casa (20,7%); agricultor (a) (15,9%) e faxineiro (a)/diarista (10,1%). A análise pelo teste de Mann-Whitney concluiu que o maior número de usuários trabalha fora de casa ($p < 0,001$).

Com relação à moradia, 75% residem na zona urbana do município e 25% na zona rural e essa diferença foi significativa ($p < 0,001$), ou seja, a maioria dos usuários vem da zona urbana do município. A maioria (68,6%) respondeu ser casado ou viver com o (a) companheiro (a).

Tabela 10 – Perfil sociodemográfico da população estudada

Característica	N	(%)	Característica	N	(%)
Sexo			Pós-graduado	07	3,7
Feminino	168	89,3	Ocupação		
Masculino	20	10,6	Dona de casa	39	20,7
Faixa etária			Agricultor	30	15,9
(anos)			Aposentado	28	14,8
18-20	01	0,5	Diarista	19	10,1
20-30	07	3,7	Professor	09	4,7
30-40	26	13,8	Costureira	05	2,6
40-50	39	20,7	Comerciante	04	2,1
50-60	61	32,4	Estudante	02	1,0
Acima de 60	54	28,7	Desempregado	03	1,6
Escolaridade			Outros	49	26
Fundamental incompleto	73	38,8	Situação conjugal		
Fundamental completo	43	22,8	Casado/com companheiro	129	68,6
Médio incompleto	13	6,9	Solteiro/sem companheiro	15	8,0
Médio completo	39	20,7	Separado	23	12,2
Superior incompleto	03	1,5	Viúvo	21	11,2
Superior completo	10	5,3	Moradia		
			Zona urbana	141	75
			Zona rural	47	25

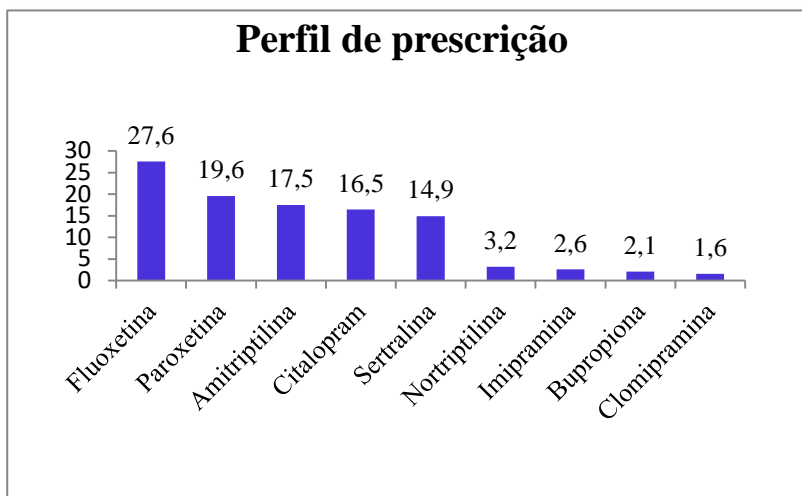
Fonte: o autor

Com relação ao estado civil, o teste de Friedman demonstrou uma diferença significativa ($p < 0,001$) entre os diferentes estados civis dos indivíduos da amostra, onde o número de casados é maior que os demais estados civis, no entanto, a análise pelo teste de Whitney demonstrou que não há diferença significativa entre sexos, isto é, os casados predominam nos dois sexos.

5.3 PERFIL DE TERAPIA MEDICAMENTOSA E PRESCRIÇÃO MÉDICA

A classe de fármacos mais prescrita foi os ISRS (78,7%), seguida dos ADTs (25%). O fármaco mais prescrito foi a fluoxetina (27,6%), seguido da paroxetina (19,6%) e da amitriptilina (17,5%) (Figura 4). Apenas 6,3% dos entrevistados faz uso de mais de um antidepressivo, e na maioria das vezes (75%), essa associação é de um fármaco ISRS associado a um ADT.

Figura 4 – Perfil de prescrição



Fonte: o autor

Através da análise pelo Teste de Friedman, confirmamos que existe uma diferença significativa ($p < 0,001$) entre os diferentes tipos de antidepressivos na amostra estudada. O número de prescrições de ISRS foi maior que dos ADTs e de outros antidepressivos, assim como os ADTs foram mais prescritos que os outros antidepressivos. Além disso, não houve diferença significativa entre os sexos no perfil de consumo dos antidepressivos, ou seja, a predominância dos ISRS ocorre nos dois sexos, conforme análise realizada pelo teste de Mann-Whitney.

Quando perguntados sobre o uso de outras medicações além do antidepressivo 79,8% dos pacientes informou fazer uso de outros medicamentos. A maioria (97,9%) retira seu antidepressivo na farmácia pública e quando este está em falta, 58,5% dos usuários afirma comprar

o medicamento, 36,7% diz nunca ter faltado e apenas 4,8% afirma ficar sem tomar até a regularização do serviço.

Com relação à especialidade médica que prescreveu pela primeira vez o antidepressivo, quase a metade (49%) das prescrições foi feita pelo clínico geral (Tabela 11). Através do Teste de Friedman, obtivemos que existe uma diferença significativa ($p < 0,001$) entre os diferentes tipos de prescritores, os clínicos gerais e o grupo de outros especialistas prescrevem mais do que os psiquiatras.

Tabela 11 – Especialidades médicas prescritoras dos antidepressivos no momento do diagnóstico

Especialidade	N	(%)
Clínico Geral	92	49
Psiquiatra	26	13,8
Cardiologista	24	12,7
Ginecologista	13	6,9
Neurologista	12	6,4
Reumatologista	06	3,1
Geriatra	03	1,6
Outros	12	6,4

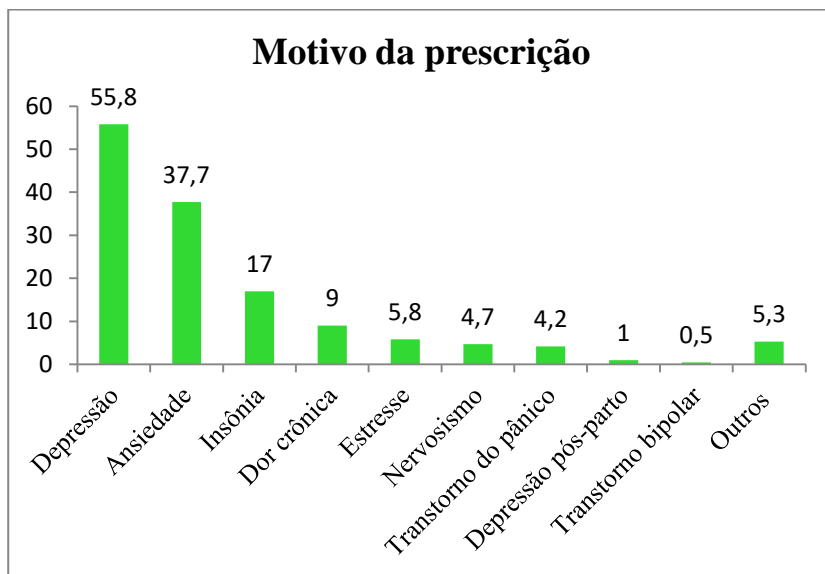
Fonte: o autor

No que diz respeito ao aspecto de financiamento e nível de atenção em saúde da consulta que gerou a prescrição do antidepressivo, mais da metade (54,3%) afirma ter realizado a consulta no posto de saúde e conseqüentemente, teve essa consulta financiada pelo SUS (55,4%), enquanto 43% realizou a consulta com recursos particulares e somente 1,6% por convênio médico particular.

5.4 PERFIL DE DIAGNÓSTICO E EFEITOS COLATERAIS

Quando perguntados a respeito do motivo da terapia com o fármaco antidepressivo, foram citados pelos próprios pacientes vários diagnósticos, no entanto, os mais frequentes foram depressão (55,8%) e ansiedade (37,7%), sendo que muitas vezes, foram citados mais de um motivo por paciente. Com relação a “outros” motivos (5,3%), estão entre eles: tremores, desânimo, alteração de humor, compulsão, sintomas da menopausa, irritação e gagueira, conforme figura 5.

Figura 5- Motivo da prescrição



Fonte: o autor

Com relação ao tempo que o paciente vem usando o antidepressivo, mais da metade, ou seja, 52,1% toma o antidepressivo há mais de 1 ano até 5 anos; 25% faz uso por 1 ano ou menos; 15,9% dos usuários faz uso do medicamento pelo tempo de 6-10 anos e 6,9% utiliza por mais de 10 anos. Quando questionados sobre o tempo de duração do tratamento, ou seja, se o paciente tem conhecimento de quanto tempo teria que utilizar o antidepressivo, 88,3% responderam que a duração seria por tempo indeterminado; somente 3,2% responderam que havia sido determinado um tempo de utilização, enquanto 8,5% não souberam responder.

Os efeitos colaterais mais comuns foram relacionados ao trato gastrointestinal, como náusea, vômito, diarreia e falta de apetite (41%), sonolência (30,7%) e ganho de peso (12,8%), sendo que 20,7% dos pacientes relataram sentir algum efeito colateral; o fármaco mais frequente entre os pacientes que tiveram algum efeito colateral ao tratamento foi a fluoxetina (33,3%), seguido da sertralina (23%); amitriptilina (18%); paroxetina (12,8%) e citalopram (5,1%) (tabela 12).

A maioria dos pacientes afirmou tomar o medicamento todos os dias no mesmo horário (92%), utilizando água (89%), alimento (5,8%), leite (4,7%) ou suco (0,5%).

Tabela 12 – Efeitos colaterais identificados

Características	N	(%)
Total entrevistados	189	100
Entrevistados que relataram efeitos colaterais	50	20,7
Efeito colateral relatado	N=50	(%)
Sintomas gastrointestinais	16	41
Sonolência	12	30,7
Ganho de peso	05	12,8
Perda de peso	04	10,2
Tontura	03	7,7
Diminuição da libido	02	5,1
Dor de cabeça	02	5,1
Outros (boca seca, tremor, fraqueza, insônia, pesadelos, sedação)	06	15,3

Fonte: o autor

5.5 ADERÊNCIA

A maioria dos pacientes apresentou uma aderência moderada (60,6%) ao seu tratamento com antidepressivo; 24,4% foram considerados aderentes e 15% apresentou baixa aderência. Quando perguntados se alguma vez pararam de tomar o seu medicamento por estar se sentindo melhor, 56,4% responderam que sim.

O teste de Mann-Whitney demonstrou que a aderência não variou significativamente ($p=0,771$) com o sexo dos indivíduos nessa amostra.

Quando comparamos o nível de aderência na amostra estuda (85%), com o da revisão sistemática (70,4%), através do teste de Friedman, observamos que a diferença não foi significativa ($p=0,101$).

5.6 PERCEPÇÃO DO USUÁRIO

A última pergunta da entrevista solicitava ao paciente que opinasse, com base na sua percepção, sobre o seu tratamento com o

antidepressivo, se este medicamento de fato havia contribuído com o seu bem-estar, sendo que 96,8% dos usuários responderam que sim.

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo teve três principais objetivos: 1) traçar o perfil dos usuários de antidepressivos na atenção básica no município estudado, tanto em características sociodemográficas, quanto de consumo dos fármacos e características de prescrição, 2) realizar uma revisão sistemática da literatura para traçar esse mesmo perfil em outros lugares do Brasil e do mundo e 3) elaborar um manual ou cartilha de orientação voltada aos usuários mais prevalentes e também aos funcionários da farmácia sobre como proceder no atendimento a esse grupo específico.

6.1 PERFIL DOS USUÁRIOS NO MUNICÍPIO ESTUDADO

No que diz respeito às características sociodemográficas, pode-se afirmar que o usuário de antidepressivos no município estudado, em sua maioria é mulher, com idade acima de 50 anos (mais de 60% da amostra), de baixa escolaridade (concluiu o ensino fundamental ou menos), casados ou com companheiro, trabalham fora de casa e vivem na zona urbana. As ocupações mais citadas foram donas de casa e agricultores, embora apenas 25% da amostra declarou viver em zona rural, o que indica uma alta prevalência de agricultores que consomem antidepressivos. No estudo populacional realizado por Hämäläinen et al. (2009), o uso de antidepressivos foi ligado a ser do sexo feminino, ser solteiro e ter depressão mais severa, enquanto que outro estudo de Martín-Agueda et al. (2005), obteve como resultado que o fator mais relevante para o desenvolvimento de depressão, de acordo com médicos clínicos gerais, foi ser do sexo feminino, seguido pela idade (velhice), falecimento de entes queridos e divórcio/separação.

Na amostra estudada, o percentual de mulheres foi expressivo (89%) e significativamente maior do que o encontrado na revisão sistemática (68,2%), sendo que a literatura nos traz, a exemplo de Gorman (2006), que a depressão é aproximadamente duas vezes mais comum em mulheres do que em homens. É sabido que as mulheres fazem mais uso dos serviços de saúde, ou então, que os homens procuram menos estes serviços, de acordo com inúmeros trabalhos (GOMES;NASCIMENTO;ARAÚJO, 2007) (TRAVASSOS et al., 2002). Sendo assim, o presente resultado hipoteticamente pode encontrar explicação, no fato de que um dos critérios de inclusão para entrevistarmos o paciente, era de que o mesmo estivesse presente no momento da entrevista, isto é, como as mulheres geralmente frequentam

mais o serviço, conseqüentemente, foram mais entrevistadas. Portanto, muitos homens podem ter sido excluídos por não estarem presentes no serviço de saúde. Outro aspecto que possivelmente influenciou nesse resultado é o horário de funcionamento das UBS, que coincide com o horário de trabalho sendo pouco adequado para a classe trabalhadora. Não encontramos o percentual de mulheres donas de casa no município, no entanto, entre a amostra estudada, a ocupação mais frequente do sexo feminino foi justamente essa (20,7%). Dessa forma, trabalhadores de ambos os sexos encontrariam dificuldades maiores para frequentar os serviços de saúde do que as pessoas que trabalham em casa. Assim, nossa amostra pode conter esse viés.

Nossos resultados também demonstraram que no município estudado, a maior parte das pessoas entrevistadas possui baixa escolaridade, e de fato, esse resultado é compatível com outros trabalhos no Brasil, como o estudo de Cunha, Bastos e Duca (2012), que encontrou uma associação entre baixos níveis de educação e maior ocorrência de depressão e Almeida-Filho et al. (2004) que encontrou uma correlação negativa com a educação, ou seja, quanto maior o nível de escolaridade, menor a prevalência de depressão, e este gradiente foi mais forte no sexo feminino. Outro estudo, realizado em 23 países da Europa por Velde, Bracke e Levecque (2010) também associou altos níveis de educação com uma melhor saúde mental, e isso foi significativamente mais pronunciado em mulheres.

Com relação à faixa etária mais atingida na amostra do município estudado, quase dois terços (61,1%) dos indivíduos tinha 50 anos ou mais e quando analisados estatisticamente, foram significativamente maior do que quarenta anos nos dois sexos, o que está de acordo com a nossa hipótese. Quando comparados com os resultados da revisão sistemática, a idade mínima das mulheres na amostra (46,1%) não diferiu significativamente da média da literatura (44,9%; $p=0,16$), no entanto, no caso dos homens sim (51,5%; $p=0,014$), nos indicando que no município estudado, os usuários de antidepressivos do sexo masculino são mais velhos do que as mulheres e do que a média de idade da literatura. Nesse sentido, nossos resultados foram discordantes de grandes estudos que mediram a prevalência dentro de faixas etárias, como é o caso do estudo de Andrade e Viana (2012), o *São Paulo Megacity Mental Health Survey*, que demonstrou que as faixas etárias mais atingidas pela depressão são mais jovens, de 35-49 anos (11,9%), enquanto que nos indivíduos com 65 anos ou mais, a taxa é menor (3,9). Adicionalmente, um estudo epidemiológico realizado nos EUA por Hasin et al. (2005) demonstrou que a média de idade de início da

depressão foi 30,4 anos, com o risco acentuadamente aumentado entre os 14 e 16 anos e aumentando, de forma gradual, até o início dos 40 anos, quando começa a diminuir.

Ainda com relação à idade dos indivíduos, os dados de faixa etária da população geral do município segundo o IBGE (2010), demonstram que a população idosa (60 anos ou mais) no município de Maravilha representa 12,3%, enquanto no Brasil essa representação é de 11%, isto é, essa diferença poderia justificar o alto percentual de pacientes com mais idade que utilizam antidepressivos no município. Alternativamente, pode ser que nesta população, os idosos consumam mais antidepressivos do que a população adulta ou jovem. Nosso estudo não resolve este dilema. Adicionalmente, devemos levar em consideração que a nossa amostra não foi composta apenas de indivíduos depressivos, mas também acometidos por outros transtornos, incluindo ansiedade e dor, o que possivelmente contribuiu para a abundância de idosos.

Os resultados trazidos pela literatura com relação à situação conjugal, ou morar sozinho ou com companheiro/familiar/amigo e sua relação com sintomas depressivos, são conflitantes. No estudo de Almeida-Filho et al.(2004), os resultados indicaram que ser solteiro é um fator protetor para sintomas depressivos, enquanto outros, como Hämäläinen et al. (2009) associa ser solteiro com maior consumo de antidepressivos, e o trabalho de Velde, Bracke e Levecque (2010) demonstrou que pessoas casadas ou em um relacionamento, apresentam níveis mais baixos de depressão do que divorciados, separados, viúvos e solteiros. Em nosso estudo, a maioria dos entrevistados (68,6%) respondeu ser casado ou viver com companheiro, e a predominância dos casados ocorreu nos dois sexos, sendo esse significativamente maior do que os outros estados civis. Comparativamente com o percentual de casados obtido na revisão da literatura (58,1%), na amostra o percentual de casados foi significativamente maior.

Entre as ocupações mais frequentes em nosso trabalho, chamou a atenção o alto percentual de agricultores fazendo uso de antidepressivos. Poderíamos atribuir o fato às dores crônicas, já que o trabalho no meio rural exige geralmente bastante esforço físico, entretanto, observamos que somente 10% deles citou “dor” como motivo para estar tomando o medicamento, enquanto as queixas de 90% desses trabalhadores foram sobre depressão, ansiedade e insônia. De fato, existem poucos trabalhos que estudaram a relação entre trabalhadores do meio rural e transtornos depressivos e de ansiedade no Brasil, sendo que a maioria deles pesquisa a associação destes

transtornos com o uso de agrotóxicos. O estudo de Faria et al. (1999) realizado com agricultores da Serra Gaúcha pesquisou a prevalência de morbidades psiquiátricas menores nessa população, e obteve como resultado uma alta prevalência (37,5%). Além disso, 19% destes pacientes já haviam usado medicamentos psiquiátricos em algum momento, e os pesquisadores associaram a isso baixa escolaridade e piores condições de infraestrutura tecnológica de produção (FARIA et al., 1999).

Em nosso estudo, é necessário maior aprofundamento para podermos afirmar quais são os motivos para esse percentual de agricultores consumindo antidepressivos elevado, no entanto, a relação com o uso de agrotóxicos nessa região não deve ser descartado já que a região Oeste de Santa Catarina, devido à concentração de agroindústrias para a produção de fumo, milho, feijão, frutas e verduras, possui um risco maior do que as demais regiões do estado e é conhecida a associação dos agrotóxicos com depressão e suicídio em casos de exposição crônica (ARALDI et al., 2015).

Em coerência com a nossa hipótese inicial, a classe de fármacos antidepressivos mais consumida é os ISRS, em ambos os sexos, seguidos pelos ADTs. Individualmente, os fármacos mais consumidos segundo os resultados das entrevistas foram: 1) fluoxetina, 2) paroxetina, 3) amitriptilina, 4) citalopram e 5) sertralina. A preferência pelos ISRS é uma tendência de consumo que ocorre não só no Brasil, como no mundo, e pode se dever à boa tolerabilidade desses fármacos e à descoberta crescente de novos usos para eles, além do marketing pesado da indústria farmacêutica. Além disso, o SUS incorporou alguns desses fármacos às suas listas de medicamentos essenciais, a exemplo da fluoxetina, o que ampliou o acesso da população ao tratamento da depressão e outros transtornos. Outro fator que devemos levar em conta nesse perfil específico de prescrição, é de que o município estudado disponibiliza todos esses antidepressivos em sua lista básica e devido a isso, certamente ocorre uma padronização das prescrições por parte dos médicos da rede pública. Por outro lado, além da bupropiona, não há antidepressivos de outras classes na lista municipal (além dos ISRS e ADT), e sendo assim, não temos um perfil de prescrição do município como um todo, mas sim, da rede pública de atendimento, ressaltando que esse perfil possivelmente seria diferente se levássemos em conta as dispensações realizadas em farmácias privadas.

A fluoxetina, o primeiro ISRS é o fármaco antidepressivo que a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) adotou como obrigatório nas farmácias públicas do Brasil. No município

estudado a fluoxetina é o antidepressivo mais prescrito, acreditamos que por ser o mais estudado em termos de eficácia e segurança. Adicionalmente, alguns trabalhos indicam que no tratamento farmacológico para a depressão, os pacientes que iniciam sua terapia com a fluoxetina, são mais propensos a ter uma terapia estável (75%) e melhor aderência (40%), segundo Hylan et al. (1999) e Croghan et al. (1997), respectivamente. Com relação à amitriptilina, seu consumo permanece alto, a despeito de outros ADTs, principalmente por ser o antidepressivo mais bem estudado para o tratamento de dores crônicas, como neuropatias e cefaleias. Adicionalmente, outro fator que possivelmente influencia os prescritores no momento do diagnóstico é a associação dos sintomas depressivos com dores crônicas, e ainda, devido ao seu efeito sedativo, torna-se uma boa escolha para aqueles indivíduos que apresentam insônia, sendo uma alternativa aos benzodiazepínicos.

Cabe ressaltar aqui a importância do SUS para o acesso a medicamentos, considerando que na amostra estudada, pouco mais da metade dos usuários (55%) teve sua consulta realizada no SUS, no entanto, quase a totalidade dos entrevistados (97,9%) retira o seu medicamento na farmácia pública, ou seja, muitas vezes o paciente busca uma consulta no setor privado, por diversos motivos, mas recorre ao SUS para obter o tratamento medicamentoso. Este dado chama a atenção pois indica, pelo menos no município estudado, uma efetividade no acesso aos medicamentos básicos.

No entanto, alguns trabalhos indicam que essa efetividade não ocorre em todo o país. No Brasil, a disponibilização de medicamentos básicos a toda a população de maneira adequada e contínua, ainda constitui um desafio, apesar da Política Nacional de Medicamentos (PNM), a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), a Política de Medicamentos Genéricos e o Programa Farmácia Popular. Foi o que concluiu um estudo realizado utilizando dados oriundos do suplemento saúde da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), onde a amostra foi representativa da população brasileira (n=391.868), inclusive da área rural e que indicou que pouco menos da metade da população (45,3%) que teve medicamentos prescritos no SUS os obteve no próprio sistema e esse número foi mais elevado na região Sul (48,1%) (BOING et al., 2013).

Os avanços no SUS no que diz respeito ao acesso a medicamentos são inegáveis, entretanto, o modelo utilizado suscita na população e administrações dúvidas em relação à informações sobre quais medicamentos podem ser encontrados e em que situações são

prescritos e dispensados nos serviços públicos de saúde, além disso, a RENAME tem caráter norteador, e não obrigatório quanto à disponibilidade dos medicamentos. Dessa forma, é necessário que ocorra uma reestruturação no modelo de financiamento e organização da assistência farmacêutica no SUS para que se amplie o acesso (VIEIRA, 2010).

Outro dado bastante expressivo em nosso estudo, diz respeito à especialidade dos médicos que realizaram o diagnóstico a esses pacientes entrevistados, ou seja, a especialidade que iniciou o tratamento antidepressivo nesses indivíduos. Os clínicos gerais representaram quase a metade (49%) desses prescritores, e ainda 55% desses diagnósticos e prescrições foram realizados no SUS. Isso nos dá a dimensão do impacto que os serviços públicos de saúde têm na vida dos cidadãos que precisam de tratamento para transtornos psiquiátricos, sendo que o acesso a serviços especializados é restrito, principalmente em municípios do interior, como é o caso, onde nosso estudo encontrou como resultado que apenas 13,8% dos diagnósticos e prescrições de antidepressivos foram feitos por psiquiatras.

Essa prescrição predominantemente feita por clínicos gerais encontra explicação parcial no fato de que algumas especialidades médicas são pouco encontradas e de difícil acesso, de modo especial em municípios de pequeno porte no interior, como é o caso dos médicos psiquiatras, sendo que no município estudado, existem dois profissionais, um no serviço público (CAPS), apenas 20 horas semanais e o segundo profissional, presta atendimento uma vez a cada 15 dias no município. Dessa forma, o resultado foi esperado e de acordo com a nossa hipótese.

Com relação ao diagnóstico que motivou a prescrição, perguntamos aos pacientes se eles sabiam por que o médico havia receitado aquele medicamento, e se sabiam, que citassem os motivos. As respostas mais frequentes foram depressão (55,8%) e ansiedade (37,7%), seguido de insônia (17%) e dor crônica (9%). Muitas vezes, o entrevistado citava mais de um motivo. Em relação a esse tópico, cabe ressaltar que esse “diagnóstico” na verdade é o motivo que o paciente citou, com base naquilo que conversou com o médico e sua percepção, ou crença, isto é, não foram extraídos dados de prontuários médicos, e desta forma, é possível que outros transtornos psiquiátricos que não foram citados pelo pacientes, ou que não sejam do conhecimento ou entendimento deles estivessem presentes, no entanto, não pudemos identificar.

Com relação ao tempo de uso do medicamento antidepressivo, nosso estudo constatou uso crônico desses fármacos na população estudada, já que a maioria (75%) dos pacientes utiliza o medicamento há mais de um ano. Aqui cabe destacar que existem estudos que sugerem que a terapia com fármacos antidepressivos por um período acima de 6 - 9 meses pode não ser vantajoso. Existem evidências indicando que o tratamento prolongado com antidepressivos pode desencadear processos que se opõem aos efeitos agudos iniciais da terapia (perda de efeitos clínicos), levando à piora do quadro clínico com o surgimento de uma doença resistente ou tendo esse processo acelerado (FAVA; OFFIDANI, 2011). Além disso, apesar dos protocolos de tratamento recomendarem o uso prolongado após a resolução dos sintomas, a fim de evitar recidivas, existem evidências que durante a fase de manutenção, os antidepressivos de um modo geral, falham nessa proteção após o período de seis meses (FAVA; OFFIDANI, 2011).

Considerando as evidências citadas acima, o uso crônico de fármacos antidepressivos, como é o caso da amostra estudada, deve se tornar objeto de preocupação para os profissionais de saúde, e de fato, é uma questão que precisa ser pesquisada e avaliada a fundo. Problematizando essa situação, podemos nos perguntar: esses usuários tem informação e acompanhamento adequado de profissionais de saúde? Existem reavaliações periódicas sobre a necessidade de continuidade do fármaco ou se este continua sendo eficaz? E se o paciente desejasse descontinuar o uso, será que ele encontraria condições adequadas para sanar suas dúvidas a respeito? Existe algum grupo de apoio para a descontinuação? Muitas das questões formuladas acima poderiam ser bem trabalhadas em grupos e esse trabalho poderia ser desenvolvido pela equipe do NASF.

O Ministério da Saúde criou o NASF através da portaria GM nº154, de 24 de janeiro de 2008 e o seu principal objetivo é apoiar a ESF, também, ampliar a abrangência das ações da Atenção Básica e aumentar a capacidade de resolução das equipes fortalecendo os processos de territorialização e regionalização da saúde. Deve ser constituído por profissionais de diferentes áreas de conhecimento que atuarão apoiando os profissionais das equipes de Saúde da Família (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).Tendo em vista que o NASF veio para apoiar e ampliar a atenção e a gestão da saúde na atenção básica junto às equipes de Saúde da Família e levando em consideração que o município estudado possui o NASF estruturado, com profissional farmacêutico, médico, psicólogo, assistente social e fisioterapeuta, deixamos como sugestão a criação de um grupo de apoio a usuários de

fármacos antidepressivos, para que questões pertinentes sejam trabalhadas, entre elas, questões como a descontinuação do fármaco e estímulo a outras formas de tratamento, alternativas ao medicamento, como a psicoterapia ou práticas integrativas e complementares.

6.2 PERFIL DOS USUÁRIOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Com relação ao nosso segundo objetivo, que é traçar o perfil dos usuários de antidepressivos em outros lugares do Brasil e do mundo, através de uma revisão sistemática da literatura, podemos descrever o perfil predominante encontrado nesse estudo como mulheres, com idade média significativamente maior do que quarenta anos, casados, sendo que o principal motivo pelo qual utilizam o medicamento é a depressão e os fármacos mais consumidos são os ISRS, seguidos dos ADTs. Os fármacos antidepressivos mais consumidos foram: 1) citalopram; 2) fluoxetina; 3) paroxetina/sertralina; 4) amitriptilina. Com relação à aderência ao tratamento, temos que interpretar o resultado com cautela já que apenas quatro estudos mediram esta característica, no entanto, entre esses, a quantidade de aderentes foi significativamente maior do que os não aderentes.

Quando comparamos o perfil dos usuários obtido através da revisão sistemática da literatura, isto é, usuários de diferentes países, com o perfil obtido no pequeno município estudado, podemos afirmar que estes são bastante semelhantes, indicando uma homogeneidade de características (sexo, idade, estado civil, classe farmacológica) nesses indivíduos mundo afora, pelo menos na atenção primária.

6.3 ELABORAÇÃO DAS CARTILHAS PARA OS USUÁRIOS

O terceiro objetivo do nosso trabalho é a elaboração de um manual ou cartilha para os usuários mais frequentes de antidepressivos no serviço, com orientações sobre o tratamento, e também para os profissionais que atendem esses pacientes na farmácia. No entanto, alguns resultados que obtivemos das entrevistas realizadas com esses usuários nos fez perceber que esse manual deveria ser adaptado e repensado a partir da nossa ideia inicial. Três pontos da entrevista foram importantes para a definição do manual: o tempo de tratamento, a aderência ao tratamento e a percepção da eficácia do tratamento pelos pacientes. Primeiro, encontramos que 75% dos usuários faz uso do antidepressivo por um ano ou mais o que pode indicar, entre outras coisas, que o tratamento retorna resultados ou que esses pacientes estão

carecendo de reavaliação e acompanhamento, somado a isso, 88% dos pacientes afirmou que seu tratamento é por tempo indeterminado. Segundo, 85% dos indivíduos é aderente ou moderadamente aderente ao tratamento, demonstrando que a maioria dos pacientes está adaptado ao uso do fármaco antidepressivo. Terceiro, 96,8% dos pacientes afirmou ter percebido considerável melhora dos sintomas com o uso do antidepressivo. Os resultados descritos acima nos levam a crer, em resumo, que os usuários de antidepressivos do município estão bem adaptados ao tratamento, pois a aceitabilidade é boa e existe a percepção por parte do usuário de que o medicamento está sendo bom.

Por outro lado, seria um equívoco acreditar, com base nesses resultados, que esses usuários não necessitam de nenhum tipo de orientação ou acompanhamento, pelo contrário, o tempo de uso bastante prolongado, isto é, crônico desses fármacos merece atenção especial da equipe de saúde para acompanhamento mais detalhado dos resultados ou até mesmo para uma orientação sobre descontinuação. Destacamos que 56,4% dos usuários afirmaram ter tentado parar de tomar o medicamento pelo menos uma vez por estar se sentindo bem, sem acompanhamento médico e não obteve sucesso. E partindo desse ponto de vista, acreditamos que um manual abordando crenças e mitos em relação a fármacos antidepressivos, uso crônico e tratamentos não farmacológicos seria mais útil e esclarecedor, ao invés de um manual com orientações de uso correto, entretanto, as informações necessárias para a construção desse manual seriam objeto de um estudo com enfoque diferente do trazido por nós.

Deixamos como sugestão um estudo mais aprofundado sobre as percepções desses usuários em relação ao seu tratamento com antidepressivos e seu nível de entendimento sobre as várias opções existentes, formulando perguntas tais como: se existe a vontade de descontinuar a medicação, se há conhecimento sobre todas as alternativas de tratamento hoje existentes (além da terapia medicamentosa), se o paciente tem interesse em conhecer outros tratamentos, que não o farmacológico, além de crenças e preconceitos que precisam ser identificados e desmistificados.

7 CONCLUSÃO

A comparação entre o perfil de usuários de antidepressivos traçado através da revisão sistemática da literatura com o perfil traçado dos usuários da amostra estudada nos permite afirmar que esses são semelhantes na atenção primária à saúde, ou seja, um município de pequeno porte, no interior do estado de Santa Catarina, possui as principais características dos usuários e de prescrição próximas do observado em várias partes do mundo, demonstrando que esse perfil parece ser homogêneo.

A maioria desses usuários são mulheres, com idade significativamente acima dos 40 anos e casadas. O principal motivo para o uso do antidepressivo nos estudos incluídos é a depressão, os fármacos mais utilizados são os ISRS e os prescritores desses fármacos na maioria dos estudos são clínicos gerais. O fato das prescrições de fármacos antidepressivos e o diagnóstico de transtornos depressivos e de ansiedade na atenção primária serem feitos predominantemente por médicos clínicos gerais, nos demonstra o quão importante é o treinamento e aperfeiçoamento desses profissionais.

Especificamente em relação ao município estudado, alguns resultados encontrados carecem de maior investigação, como o alto percentual de mulheres como usuárias de antidepressivos (significativamente acima do que a literatura relata) e o número expressivo de agricultores como consumidores desses fármacos.

Em relação às hipóteses iniciais do trabalho, podemos afirmar que todas se confirmaram, isto é, esperávamos que a maioria dos usuários de antidepressivos no município estudado fossem mulheres acima dos quarenta anos, os prescritores mais frequentes os médicos clínicos gerais, a maioria das prescrições advindas do SUS, a maioria dos usuários em uso crônico e a classe farmacológica mais consumida nas farmácias públicas sendo os ISRS.

O tempo de tratamento nesses usuários nos indica o uso crônico, já que 75% dos entrevistados fazem uso do antidepressivo por um ano ou mais, resultado que nos fez olhar para uma questão muito importante e pouco discutida, talvez o principal ponto desse trabalho, que é o uso crônico dos antidepressivos. Poucos trabalhos abordam a questão do tempo de tratamento necessário, quando, como e se deve ocorrer a descontinuação. Assim, acreditamos que orientações nesse sentido aos pacientes e profissionais de saúde, seriam mais úteis, mas para isso será necessário um estudo maior e mais detalhado dessas

questões. Dessa forma, sugerimos mais estudos sobre o tratamento em longo prazo com fármacos antidepressivos.

Colocamos como perspectiva futura, a intenção de melhorar alguns aspectos identificados através desse trabalho no local de estudo, como a criação e inserção de grupos de apoio a usuários de antidepressivos na atuação do NASF. Adicionalmente, existe a necessidade de chamar a atenção dos pacientes e profissionais de saúde para a questão do uso em longo prazo desses fármacos e discutir alternativas para que o consumo ocorra de modo racional.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA-FILHO, Naomar et al. Social inequality and depressive disorders in Bahia, Brazil: Interactions of gender, ethnicity, and social class. **Social Science & Medicine**, [s.l.], v. 59, n. 7, p.1339-1353, Oct. 2004. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953603006452>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (Washington) (Ed.). **Practice Guideline for Treatment of Patients With Major Depressive Disorder**. 3. ed. Washington: Apa, 2010. 152 p. Disponível em:

<https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd.pdf>. Acesso em: 07 nov. 2016.

ANDERSON, I. M.; NUTT, D. J.; DEAKIN, J. F. W. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. **Journal of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.3-20, 1 Jan. 2000. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10757248>>. Acesso em: 10 dez. 2016.

ARALDI, Ana Paula et al. O uso de agrotóxico e suas implicações. **SB Rural**. Sul Brasil, 11 set. 2015. p. 1-1. Disponível em:

<http://www.ceo.udesc.br/arquivos/id_submenu/285/caderno161.pdf>. Acesso em: 01 abr. 2017.

ARNOW, Bruce A. et al. Comorbid Depression, Chronic Pain, and Disability in Primary Care. **Psychosomatic Medicine**, [s.l.], v. 68, n. 2, p.262-268, Mar. 2006. Disponível em:

<<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.335.5492&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2016.

ARROLL, Bruce et al. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 3, p.1-68, 8 July 2009. Disponível em: <<http://sci-hub.bz/10.1002/14651858.CD007954>>. Acesso em: 17 nov. 2016.

ARROLL, Bruce et al. Efficacy and Tolerability of Tricyclic Antidepressants and SSRIs Compared With Placebo for Treatment: A Meta-Analysis. **Annals of Family Medicine**, [S. I.], v. 3, n. 5, p.449-456, Sep. 2005. Disponível em: <https://media.eurekalert.org/release_graphics/aa0926_1.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2016.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA (Brasil). **Transtornos de Ansiedade: Diagnóstico e Tratamento**. Rio de Janeiro: Associação Médica Brasileira/ Conselho Federal de Medicina, 2008. 15 p. Disponível em: <<http://www.abp.org.br/portal/wp-content/upload/2016/06/Transtornos-de-Ansiedade-Diagnostico.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2016.

BAIR, Matthew J. et al. Depression and Pain Comorbidity. **Archives of Internal Medicine**, [S. I.], v. 163, n. 20, p.2433-2445, 10 Nov. 2003. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/216320>>. Acesso em: 10 nov. 2016.

BANDELOW, Borwin et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Major Depressive Disorder. **The World Journal of Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 9, n. 4, p.248-312, Jan. 2008. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15622970802465807>>. Acesso em: 21 dez. 2016.

BEGRÉ, Stefan et al. Change in pain severity with open label venlafaxine use in patients with a depressive symptomatology: An observational study in primary care. **European Psychiatry**, [s.l.], v. 23, n. 3, p.178-186, Apr. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924933808000023>>. Acesso em: 24 nov. 2016.

BELLANTUONO, Cesario et al. The identification of depression and the coverage of antidepressant drug prescriptions in Italian general practice. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 72, n. 1, p.53-59, Oct. 2002. Disponível em: <[http://sci-hub.bz/10.1016/s0165-0327\(01\)00418-9](http://sci-hub.bz/10.1016/s0165-0327(01)00418-9)>. Acesso em: 17 out. 2016.

BEN, Angela Jornada; NEUMANN, Cristina Rolim; MENGUE, Sotero Serrate. Teste de Morisky-Green e Brief Medication Questionnaire para avaliar adesão a medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 46, n. 2, p.279-289, abr. 2012.

BERLANGA, Carlos; FLORES-RAMOS, Mónica. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 95, n. 1-3, p.119-123, Oct. 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032706002151>>. Acesso em: 08 dez. 2016.

BETTANY-SALTIKOV, Josette. Learning how to undertake a systematic review: part 1. **Nursing Standard**, Londres, v. 24, n. 50, p.47-55, Aug. 2010.

BOING, Alexandra Crispim et al. Acesso a medicamentos no setor público: Análise de usuários do Sistema Único de Saúde no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 4, p.691-701, abr. 2013. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v29n4/07.pdf>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

BRASIL. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades**. 2016. Disponível em: <<http://cidades.ibge.gov.br/v3/cidades/municipio/4210506>>. Acesso em: 27 dez. 2016.

BRUNTON, Laurence L; A CHABNER, Bruce; KNOLLMANN, Bjorn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: Mc Graw-hill, 2012. 2080 p.

CROGHAN, Thomas W. et al. Effect of antidepressant therapy on health care utilization and costs in primary care. **Psychiatric Services**, [s.l.], v. 48, n. 11, p.1420-1426, Nov. 1997. Disponível em: <<http://ps.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ps.48.11.1420>>. Acesso em: 16 nov. 2016.

CUNHA, Ricardo Vivian da; BASTOS, Gisele Alsina Nader; DUCA, Giovâni Firpo del. Prevalência de depressão e fatores associados em

comunidade de baixa renda de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 15, n. 2, p.346-354, jun. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2012000200012>. Acesso em: 17 jan. 2017.

DATASUS. Informações em Saúde. Banco de dados TABNET. 2010. Disponível em: <http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=258&Itemid=559>. Acesso em: 25 mar. 2017.

DUNN, R. L. et al. Longitudinal patterns of antidepressant prescribing in primary care in the UK: Comparison with treatment guidelines. **Journal of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 13, n. 2, p.136-143, 1 Mar. 1999. Disponível em: <https://deepblue.lib.umich.edu/bitstream/handle/2027.42/68732/10.1177_026988119901300204.pdf?sequenc>. Acesso em: 22 out. 2016.

ECCLES, Martin; FREEMANTLE, Nick; MASON, James. North of England evidence-based guideline development project: summary version of guidelines for the choice of antidepressants for depression in primary care. **Family Practice**, [S. I.], v. 16, n. 2, p.103-111, 1 Apr. 1999. Disponível em: <<http://fampra.oxfordjournals.org/content/16/2/103.full>>. Acesso em: 04 set. 2016.

ESSAU, Cecilia A. et al. Gender differences in the developmental course of depression. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 127, n. 1-3, p.185-190, Dec. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032710004015>>. Acesso em: 08 dez. 2010.

FARIA, Neice Mx et al. Estudo transversal sobre saúde mental de agricultores da Serra Gaúcha (Brasil). **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 4, p.391-400, ago. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101999000400011>. Acesso em: 18 jan. 2017.

FAVA, Maurizio et al. 15 Years of Clinical Experience With Bupropion HCl: From Bupropion to Bupropion SR to Bupropion XL. **The Primary**

Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry, [S. I.], v. 7, n. 3, p.106-113, Apr. 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1163271/>>. Acesso em: 26 nov. 2016.

FAVA, Giovanni A.; OFFIDANI, Emanuela. The mechanisms of tolerance in antidepressant action. **Progress In Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 35, n. 7, p.1593-1602, Aug. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584610002927>>. Acesso em: 01 fev. 2017.

FERNÁNDEZ, Anna et al. Treatment adequacy of anxiety and depressive disorders: Primary versus specialised care in Spain. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 96, n. 1-2, p.9-20, Nov. 2006. Disponível em: <<http://sci-hub.bz/10.1016/j.jad.2006.05.005>>. Acesso em: 05 nov. 2016.

FERRARI, A. J. et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychological Medicine**, [s.l.], v. 43, n. 03, p.471-481, 25 July 2012. Disponível em: <<http://sci-hub.bz/10.1017/S0033291712001511>>. Acesso em: 09 nov. 2016.

FIFER, Sheila K. et al. Untreated Anxiety Among Adult Primary Care Patients in a Health Maintenance Organization. **Archives of General Psychiatry**, [s.l.], v. 51, n. 9, p.740-750, 1 Sep. 1994. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/496770>>. Acesso em: 20 dez. 2016.

FISHBAIN, David. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. **Annals of Medicine**, [s.l.], v. 32, n. 5, p.305-316, Jan. 2000. Disponível em: <<http://another-sample.net/order/9f5e697b29f137b3bf25c1415d0c5a8c0160e39d>>. Acesso em: 25 nov. 2016.

FLECK, Marcelo Pio de Almeida et al. Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 25, n. 2, p.114-122, jun. 2003. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462003000200013>. Acesso em: 07 nov. 2016.

FREITAS, Kátia Michelle; MARQUES, Luciene Alves Moreira. **Validação de um instrumento (questionário) de atenção farmacêutica para pacientes em politerapia**. 2008. 80 f. Monografia (Especialização) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2008. Disponível em: <http://www.unifal-mg.edu.br/gpaf/files/file/monografia_kátia_final.pdf>. Acesso em: 30 jan. 2016.

FRIEDMAN, Richard A.; LEON, Andrew C.. Expanding the Black Box: Depression, Antidepressants, and the Risk of Suicide. **The New England Journal Of Medicine**, [S. I.], v. 23, n. 356, p.2343-2346, June 2007. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp078015>>. Acesso em: 17 nov. 2016.

GEDDES, Jr et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus other antidepressants for depression. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 2, p.1-75, Feb. 2000. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001851.pub2/abstract>>. Acesso em: 17 nov. 2016.

GILRON, Ian et al. Neuropathic pain: A practical guide for the clinician. **Canadian Medical Association Journal**, [S. I.], v. 3, n. 175, p.265-275, Aug. 2006. Disponível em: <http://anesthesiology.queensu.ca/assets/Gilron_Neuropathic_Pain_Article.pdf>. Acesso em: 15 nov. 2016.

GOMES, Romeu; NASCIMENTO, Elaine Ferreira do; ARAÚJO, Fábio Carvalho de. Por que os homens buscam menos os serviços de saúde do que as mulheres? As explicações de homens com baixa escolaridade e homens com ensino superior. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p.565-574, mar. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v23n3/15.pdf>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

GORENSTEIN, Clarice; SCAVONE, Cristóforo. Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, n. 1, p.64-73,

jan. 1999. Disponível em:

<<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v21n1/v21n1a11.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2015.

GORMAN, Jack M.. Gender differences in depression and response to psychotropic medication. **Gender Medicine**, [s.l.], v. 3, n. 2, p.93-109, June 2006. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1550857906801993>>. Acesso em: 08 dez. 2016.

GUREJE, Oye. Psychiatric aspects of pain. **Current Opinion in Psychiatry**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.42-46, Jan. 2007. Disponível em:

<http://journals.lww.com/co-psychiatry/Abstract/2007/01000/Psychiatric_aspects_of_pain.9.aspx>. Acesso em: 25 nov. 2016.

HALL, Gillian C et al. An observational descriptive study of the epidemiology and treatment of neuropathic pain in a UK gen. **Bmc Family Practice**, [s.l.], v. 14, n. 1, p.1-10, 26 Feb. 2013. Disponível em:

<<https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2296-14-28>>. Acesso em: 05 out. 2016.

HALL, Gillian C; CARROLL, Dawn; MCQUAY, Henry J. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: A descriptive study, 2002–2005. **Bmc Family Practice**, [s.l.], v. 9, n. 1, p.1-9, 6 May 2008. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2413228/>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

HALL, Wayne D. How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? **The Lancet**, [s.l.], v. 367, n. 9527, p.1959-1962, June 2006.

Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68860-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68860-0).

Disponível em:

<[http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(06\)68860-0.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(06)68860-0.pdf)>. Acesso em: 17 nov. 2016.

HASIN, Deborah S. et al. Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. **Archives of General Psychiatry**, [s.l.], v. 62, n. 10, p.1097-1106, 1 Oct. 2005. Disponível em:

<<http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/208965>>. Acesso em: 09 nov. 2016.

HYLAN, Timothy R et al. SSRI antidepressant use patterns and their relation to clinical global impression scores: A naturalistic study. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 52, n. 1-3, p.111-119, Jan. 1999. Disponível em: <[http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327\(98\)00064-0/pdf](http://www.jad-journal.com/article/S0165-0327(98)00064-0/pdf)>. Acesso em: 05 out. 2016.

HÄMÄLÄINEN, Juha et al. Treatment of major depressive disorder in the Finnish general population. **Depression and Anxiety**, [s.l.], v. 26, n. 11, p.1049-1059, Nov. 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/da.20524/epdf>>. Acesso em: 30 jun. 2016.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo Demográfico**. 2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br>. Acesso em: 01 abr. 2017.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Cidades**. 2016. Disponível em: <<http://www.cidades.ibge.gov.br/v3/cidades/municipio/4210506>>. Acesso em: 28 mar. 2017.

JUNG, Alan C.; STAIGER, Thomas; SULLIVAN, Mark. The Efficacy of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Management of Chronic Pain. **Journal of General Internal Medicine**, [s.l.], v. 12, n. 6, p.384-389, June 1997. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1497123/>>. Acesso em: 21 dez. 2016.

KESSLER, Ronald C. et al. The Epidemiology of Major Depressive Disorder: Results From the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). **Jama**, [s.l.], v. 289, n. 23, p.3095-3105, 18 June 2003. Disponível em: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.505.2321&rep=rep1&type=pdf>>. Acesso em: 09 nov. 2016.

KORNSTEIN, Susan G. et al. Gender Differences in Treatment Response to Sertraline Versus Imipramine in Chronic Depression. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 157, n. 9, p.1445-1452, Sep. 2000. Disponível em: <<http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.157.9.1445>>. Acesso em: 08 dez. 2016.

KRAYCHETE, Durval et al. Eficácia dos antidepressivos para dor crônica. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 5, n. 60, p.283-288, jan. 2003. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=2307&fase=imprime>. Acesso em: 23 jun. 2015.

LIMA, Ana Flávia Barros da Silva; FLECK, Marcelo Pio de Almeida. Quality of life, diagnosis, and treatment of patients with major depression: a prospective cohort study in primary care. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 33, n. 3, p.245-251, set. 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462011000300007>. Acesso em: 17 out. 2016.

LYNCH, Mary E. Antidepressants as analgesics: A review of randomized controlled trials. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, [S. I.], v. 26, n. 1, p.30-36, Jan. 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1408040/>>. Acesso em: 21 dez. 2016.

MACHADO, Leticia Vier; FERREIRA, Rodrigo Ramires. A indústria farmacêutica e a psicanálise diante da “epidemia de depressão”: Respostas possíveis. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v.19, n. 01, p. 135-144, Jan-Mar. 2014. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/pe/v19n1/14.pdf>>. Acesso em: 20 Mar. 2017.

MARAVILHA. Secretaria Municipal de Saúde. **Plano Municipal de Saúde 2014-2017**. Maravilha, SC, 2013.

MARTÉNYI, Ferenc et al. Gender differences in the efficacy of fluoxetine and maprotiline in depressed patients: a double-blind trial of antidepressants with serotonergic or norepinephrinergic reuptake inhibition. **European Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 11, n. 3,

p.227-232, June 2001. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X0100089X>>. Acesso em: 08 dez. 2016.

MARTÍN-AGUEDA, Belén et al. Management of depression in primary care: A survey of general practitioners in Spain. **General Hospital Psychiatry**, [s.l.], v. 27, n. 5, p.305-312, set. 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163834305000666>>. Acesso em: 30 out. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cadernos de Atenção Básica: Diretrizes do NASF - Núcleo de Apoio à Saúde da Família**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 164 p. (27). Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_basica_dirtrizes_nasf.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2017.

MOJTABAI, Ramin. Diagnosing Depression and Prescribing Antidepressants by Primary Care Physicians: The Impact of Practice Style Variations Authors Authors and affiliations. **Mental Health Services Research**, [s.l.], v. 4, n. 2, p.109-118, June 2002. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1023/A:1015204401225>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 21, p.24-40, maio 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000500006>. Acesso em: 29 abr. 2015.

MULROW, Cynthia D et al. Efficacy of newer medications for treating depression in primary care patients. **The American Journal of Medicine**, [s.l.], v. 108, n. 1, p.54-64, Jan. 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934399003162>>. Acesso em: 05 set. 2016.

NEMEROFF, Charles B. et al. Comprehensive Analysis of Remission (COMPARE) with Venlafaxine versus SSRIs. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 63, n. 4, p.424-434, Feb. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322307006762>>. Acesso em: 23 nov. 2016.

OEDEGAARD, Ketil Joachim et al. A pharmaco-epidemiological study of migraine and antidepressant medications: Complete one year data from the Norwegian population. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 129, n. 1-3, p.198-204, Mar. 2011. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016503271000577X?np=y>>. Acesso em: 05 out. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (Geneva) (Org.). **Mental Health: New Understanding, New Hope**. França: Who, 2001. Disponível em: <<http://www.who.int/whr/2001/en/>>. Acesso em: 08 nov. 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde, OMS lança a campanha "Vamos conversar"**. 2017. Disponível em: <<http://www.paho.org/bra/>>. Acesso em: 01 abr. 2017.

PAPAKOSTAS, G.; HOMBERGER, C.; FAVA, M.. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitor. **Journal of Psychopharmacology**, [s.l.], v. 22, n. 8, p.843-848, 28 Feb. 2008. Disponível em: <<http://jop.sagepub.com/content/22/8/843.long>>. Acesso em: 01 dez. 2016.

PAPAKOSTAS, George I.; FAVA, Maurizio. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone an. **European Psychiatry**, [s.l.], v. 22, n. 7, p.444-447, Oct. 2007. Disponível em: <<http://sci-hub.bz/10.1016/j.eurpsy.2007.01.1220>>. Acesso em: 29 nov. 2016.

PERAHIA, David G.s. et al. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients wit. **Journal of Psychiatric Research**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.22-34, Jan. 2008. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022395607000519>>. Acesso em: 23 nov. 2016.

PINTO-MEZA, A. et al. Adequacy of Antidepressant Treatment in Spanish Primary Care: A Naturalistic Six-Month Follow-Up Study. **Psychiatric Services**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.78-83, 1 Jan. 2008.

Disponível em:

<<http://ps.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ps.2008.59.1.78>>.

Acesso em: 05 out. 2016.

PINTO-MEZA, Alejandra et al. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause. **Journal of Affective Disorders**, [s.l.], v. 93, n. 1-3, p.53-60, July 2006. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032706000875>

>. Acesso em: 08 dez. 2016.

PRICE, David et al. The Treatment of Anxiety Disorders in a Primary Care HMO Setting. **Psychiatric Quarterly**, [s.l.], v. 71, n. 1, p.31-45, Mar. 2000. Disponível em:

<<http://link.springer.com/article/10.1023/A:1004662600803>>. Acesso em: 25 nov. 2016.

QUITKIN, Frederic M. et al. Duration of Antidepressant Drug Treatment. **Archives of General Psychiatry**, [s.l.], v. 41, n. 3, p.238-245, 1 Mar. 1984. Disponível em: <<http://sci-hub.bz/10.1001/archpsyc.1984.01790140028003>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

RAMBELOMANANA, S. et al. Antidepressants: general practitioners' opinions and clinical practice. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [S. L.], v. 113, n. 6, p.460-467, Apr. 2006. Disponível em: <<http://sci-hub.bz/10.1111/j.1600-0447.2006.00793.x>>. Acesso em: 10 out. 2016.

RANG, Han Pen et al. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 778 p.

RODRIGUES, Maria Aparecida Pinheiro; FACCHINI, Luiz Augusto. **Modificações no padrão de consumo de psicofármacos em uma cidade do Sul do Brasil**. 2004. 124 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2004. Disponível em: <<http://www.epidemiio-ufpel.org.br/uploads/teses/dissertRodrigues.pdf>>. Acesso em: 30 jan. 2016.

RUSH, A. John et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A START*D Report. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 163, n. 11, p.1905-1917, Nov. 2006. Disponível em: <<http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>> . Acesso em: 29 jun. 2015.

SICRAS-MAINAR, Antoni et al. Assessment of pharmacological strategies for management of major depressive disorder and their costs. **Annals of General Psychiatry**, [s.l.], v. 11, n. 1, p.22-30, Aug. 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3426459/>>. Acesso em: 17 dez. 2016.

SILVA, Penildon. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 1369 p.

SIMON, G. E. et al. Long-term Outcomes of Initial Antidepressant Drug Choice in a "Real World" Randomized Trial. **Archives of Family Medicine**, [s.l.], v. 8, n. 4, p.319-325, 1 July 1999. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/med/10418538>>. Acesso em: 09 jun. 2016.

SINYOR, Mark; SCHAFFER, Ayal; LEVITT, Anthony. The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Trial: A Review. **The Canadian Journal of Psychiatry**, [S. I.], v. 55, n. 3, p.126-135, Mar. 2010.

SMITH, D. et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and o: a meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 180, n. 5, p.396-404, 1 May 2002. Disponível em: <<http://bjp.rcpsych.org/content/180/5/396>>. Acesso em: 23 nov. 2016.

SONG, F et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. **Bmj**, [s.l.], v. 306, n. 6879, p.683-687, 13 Mar. 1993. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/bmj/306/6879/683.full.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2016.

STAHL, Stephen M. et al. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. **The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 06, n. 04, p.159-166, 13 Aug. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC514842/pdf/i1523-5998-6-4-159.pdf>>. Acesso em: 26 nov. 2016.

STAHL, Stephen M; ENTSUAH, Richard; RUDOLPH, Richard L. Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: A pooled analysis of patients with depression. **Biological Psychiatry**, [s.l.], v. 52, n. 12, p.1166-1174, Dec. 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322302014257>>. Acesso em: 23 nov. 2016.

THASE, Michael; TRIVEDI, Madhukar; RUSH, A. John. MAOIs in the Contemporary Treatment of Depression. **Neuropsychopharmacology**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.185-219, May 1995. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v12/n3/pdf/1380253a.pdf>>. Acesso em: 01 dez. 2016.

TOMKINS, Glen e et al. Treatment of chronic headache with antidepressants: A meta-analysis. **The American Journal of Medicine**, [s.l.], v. 111, n. 1, p.54-63, July 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934301007628>>. Acesso em: 21 dez. 2016.

TRAVASSOS, Cláudia et al. Utilização dos serviços de saúde no Brasil: gênero, características familiares e condição social. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 11, n. 5-6, p.365-373, jun. 2002. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v11n5-6/10721.pdf>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

VELDE, Sarah van de; BRACKE, Piet; LEVECQUE, Katia. Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression. **Social Science & Medicine**, [s.l.], v. 71, n. 2, p.305-313, July 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0277953610002844>>. Acesso em: 17 jan. 2017.

VIANA, Maria Carmen; ANDRADE, Laura Helena. Lifetime Prevalence, Age and Gender Distribution and Age-of-Onset of Psychiatric Disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: Results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 34, n. 3, p.249-260, set. 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v34n3/v34n3a04.pdf>>. Acesso em: 09 nov. 2016.

VIEIRA, Fabiola Sulpino. Assistência farmacêutica no sistema público de saúde no Brasil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s.l.], v. 27, n. 2, p.149-156, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rpsp/v27n2/a10v27n2.p>>. Acesso em: 02 abr. 2017.

WEISBERG, Risa B. et al. Psychiatric Treatment in Primary Care Patients With Anxiety Disorders: A Comparison of Care Received From Primary Care Providers and Psychiatrists. **American Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 164, n. 2, p.276-282, Feb. 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3831273/>>. Acesso em: 20 ago. 2016.

YOUNG, Alexander S. et al. The Quality of Care for Depressive and Anxiety Disorders in the United States. **Archives of General Psychiatry**, [s.l.], v. 58, n. 1, p.55-61, Jan. 2001. Disponível em: <<http://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/481702>>. Acesso em: 05 nov. 2016.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

“Perfil do consumo de fármacos antidepressivos na Atenção Básica à Saúde em um município do Oeste Catarinense”

Prezado (a) Senhor(a):

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Perfil do consumo de fármacos antidepressivos na Atenção Básica à Saúde em um município do Oeste Catarinense”, a ser realizado nas Unidades Básicas de Saúde Clóvis José Fluck e CAIC no município de Maravilha/SC. O objetivo da pesquisa é traçar um perfil dos usuários de medicamentos antidepressivos no Serviço Público de Saúde do município de Maravilha/SC e montar um protocolo de atendimento nas farmácias públicas do município, voltada para este público específico. Esta pesquisa está associada ao projeto de mestrado profissional de Patrícia Prevedello, do Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Sua participação é muito importante e ela se daria da seguinte forma: o (a) senhor (a) será convidado (a) a uma sala privativa na farmácia da Unidade Básica, onde estarão presentes só o (a) senhor (a) e o pesquisador. Neste local serão realizadas perguntas pré-estabelecidas sobre o seu tratamento com medicamentos e a forma como o (a) senhor (a) os utiliza. Este procedimento levará aproximadamente 10 minutos, e o (a) senhor (a) poderá permanecer sentado confortavelmente durante este tempo.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o (a) senhor (a): recusar-se a participar, ou desistir a qualquer momento, sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa e sem que precise apresentar qualquer justificativa ou explicação. Esclarecemos, também, que quaisquer informações obtidas a partir de nosso contato serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade. Esclarecemos ainda, que o (a) senhor(a) não pagará e nem será remunerado(a) por sua participação. No entanto, garantimos que se houver alguma despesa extraordinária, decorrente da

pesquisa, esta será ressarcida nos termos da lei. Ainda, caso o (a) senhor (a) tenha algum prejuízo material ou imaterial em decorrência da pesquisa, poderá solicitar indenização, de acordo com a legislação vigente.

Os pesquisadores declaram através deste, que cumprirão todo o disposto na Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que aprova diretriz e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Os benefícios esperados desta pesquisa são: conhecer melhor os usuários de medicamentos antidepressivos no município, como estes medicamentos estão sendo utilizados, quais são os antidepressivos mais utilizados, por qual especialidade médica estão sendo prescritos e para quais doenças. Com estas informações, saberemos mais a respeito das pessoas que utilizam estes medicamentos e assim, poderemos melhorar o atendimento nas farmácias públicas, pois saberemos quais são as principais dúvidas que as pessoas que tomam esses medicamentos têm e assim prestar um atendimento mais efetivo. Quanto aos riscos, os procedimentos aplicados por esta pesquisa não oferecem risco a sua integridade moral, física, mental ou efeitos colaterais. No entanto, como citado anteriormente, precisaremos de aproximadamente 10 minutos de sua atenção, se o (a) senhor (a) consentir. As informações obtidas através da coleta de dados serão utilizadas para alcançar o objetivo acima proposto, e para a composição do relatório de pesquisa, resguardando sempre sua identidade, e somente os pesquisadores terão acesso às suas informações, no entanto, sempre existe a remota possibilidade da quebra do sigilo, mesmo que involuntário e não intencional, cujas consequências serão tratadas nos termos da lei.

Caso o(a) senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos poderá contatar a pesquisadora: Patrícia Prevedello, residente na Av. Sete de Setembro, 330 – Centro, ou no endereço onde será realizada a entrevista na Av. Euclides da Cunha, 60, Centro, em frente à Prefeitura Municipal, ou pelos fones: (49) 3664-1107/ 9114-2800 (celular) ou pelo email patiprev@hotmail.com, ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, situado no seguinte endereço: Reitoria II, Rua Desembargador Vitor Lima nº 222, 4º andar, sala 401, Trindade, Florianópolis/SC, telefone (48) 3721-6094, e-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br.

Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas devidamente preenchida, assinada e entregue ao (a) senhor(a)

Maravilha, ____ de _____ de 2016.

Pesquisador Responsável

RG:: _____

Eu, _____ (NOME
POR EXTENSO DO SUJEITO DE PESQUISA), RG
n° _____, li este documento (ou tive este documento lido
para mim por uma pessoa de confiança) e obtive dos pesquisadores
todas as informações que julguei necessárias para me sentir esclarecido
e optar por livre e espontânea vontade participar da pesquisa.

Assinatura (ou impressão
dactiloscópica): _____

Data: _____

APÊNDICE B – Roteiro de entrevista semiestruturada aos usuários

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
CURSO DE MESTRADO PROFISSIONAL

DATA:

1. NOME DO (S) MEDICAMENTO (S) (ANTIDEPRESSIVO) E
CONCENTRAÇÃO:

2. UTILIZA OUTROS MEDICAMENTOS? () SIM () NÃO
SE SIM, SABE INFORMAR QUAIS?

INFORMAÇÕES PESSOAIS:

3. SEXO: () FEM () MASC

4. FAIXA ETÁRIA:

15 a 18 18 a 20 20 a 30 30 a 40 40 a 50

50 a 60 Acima de 60

5. QUAL SUA ESCOLARIDADE? (Até que série você estudou?)

Ensino fundamental incompleto Ensino fundamental completo

Ensino médio incompleto Ensino médio completo

Superior incompleto Superior completo Pós-graduado

6. PROFISSÃO:

7. RESIDÊNCIA: Zona Urbana Zona Rural

8. QUAL SUA SITUAÇÃO CONJUGAL ATUAL? Casado/a ou com companheiro/a

Solteiro/a ou sem companheiro/a Separado/a Viúvo/a

INFORMAÇÕES SOBRE A TERAPIA MEDICAMENTOSA:

9. NA MAIORIA DAS VEZES, ONDE VOCÊ OBTÉM O MEDICAMENTO?

Farmácia do posto de saúde Compro

10. SE RETIRA NO POSTO DE SAÚDE, QUANDO O MEDICAMENTO ESTÁ EM FALTA VOCÊ:

Compra o medicamento Fica sem tomar até chegar

Nunca faltou

11. QUEM PRESCREVEU ESSE MEDICAMENTO (especialidade médica)?

Clínico geral Ginecologista/Obstetra Psiquiatra

Cardiologista

() Neurologista () Geriatra () Outros Citar:

12. VOCÊ CONSULTOU NO POSTO DE SAÚDE? () Sim () Não

13. A CONSULTA FOI REALIZADA ATRAVÉS:

() do SUS () Convênio médico particular () Particular

14. VOCÊ SABE PARA QUÊ O MÉDICO PRESCREVEU ESSE MEDICAMENTO?

() Sim () Não

15. SE SIM, PARA QUÊ?

16. HÁ QUANTO TEMPO FAZ USO?

17. ATÉ QUANDO SERÁ O TRATAMENTO?

() Uso contínuo/ tempo indeterminado

() Uso determinado (período) () Não sei

18. SENTIU ALGO ESTRANHO DESDE QUE INICIOU O TRATAMENTO COM ESTE MEDICAMENTO?

() Sim () Não

19. SE SIM, O QUÊ?

20. PARA TOMAR O MEDICAMENTO, O QUE VOCÊ USA PARA ENGOLIR OU DILUÍ-LO? (ex: suco, leite, água)

21. COMO VOCÊ USA? (posologia, manhã, tarde ou noite)

22. VOCÊ TOMA O MEDICAMENTO TODOS OS DIAS NO MESMO HORÁRIO?

() Sim () Não

AVALIAÇÃO DE ADESÃO TERAPÊUTICA:

1. VOCÊ JÁ ESQUECEU DE TOMAR O SEU MEDICAMENTO?

() Sim () Não

2. MESMO LEMBRANDO, VOCÊ JÁ DEIXOU DE TOMAR O SEU MEDICAMENTO:

() Sim () Não

3. VOCÊ ALGUMA VEZ PAROU DE TOMAR O SEU MEDICAMENTO, QUANDO SE SENTE BEM?

() Sim () Não

4. VOCÊ ALGUMA VEZ PAROU DE TOMAR O SEU MEDICAMENTO, QUANDO NÃO SE SENTIU BEM?

() Sim () Não

NÍVEL DE ADESÃO:

OPINIÃO:

NA SUA OPINIÃO, O MEDICAMENTO ANTIDEPRESSIVO UTILIZADO POR VOCÊ, ESTÁ CONTRIBUINDO PARA A MELHORA DA SUA DOENÇA (VOCÊ ESTÁ SE SENTINDO MELHOR COM ESTE TRATAMENTO)?

() Sim () Não

POR QUÊ?
