

## Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos

### Resumo

A Organização Mundial da Saúde projeta que a depressão será a segunda maior questão de saúde pública em 2020. A síndrome da depressão é caracterizada por mau humor persistente, perda de interesse e disposição. Muitas vezes, esses sintomas prejudicam o desempenho e a qualidade de vida da pessoa acometida no dia a dia.

A depressão é diagnosticada por escalas subjetivas. A maior parte da pesquisa clínica disponível utiliza a 4ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV) elaborado pela *American Psychiatric Association*, que define a forma mais comum da síndrome de depressão: o transtorno depressivo maior (TDM).

As causas do TDM ainda não estão bem definidas. Dentre as teorias possíveis, os distúrbios na função neurotransmissora fundamentam o uso de antidepressivos. Os mecanismos de ação dos medicamentos disponíveis alterariam a concentração das principais substâncias envolvidas na neurotransmissão: serotonina, noradrenalina e dopamina.

O tratamento do TDM não deve ser orientado apenas pela utilização de antidepressivos. O tratamento tem como objetivo melhorar a qualidade de vida do paciente, diminuir a necessidade de internação hospitalar, evitar o suicídio, reduzir as reincidências dos quadros depressivos e garantir boa adesão, com o mínimo de efeitos adversos. Considerando todo o suporte terapêutico disponível, outras alternativas, como a psicoterapia e eletroconvulsoterapia, devem ser ponderadas por uma equipe multiprofissional.

Há carência de evidências científicas sobre o uso de antidepressivos e a alteração na qualidade de vida ou na frequência de admissão hospitalar. As informações sobre os efeitos de antidepressivos relacionados à incidência de suicídio são insuficientes. Em comparação ao placebo, os antidepressivos reduzem a reincidência das crises depressivas. Não existem diferenças significativas entre os antidepressivos quanto à adesão ao tratamento. Os efeitos adversos são as causas mais comuns para o abandono da terapia. Os antidepressivos são diferenciados economicamente pelos seus mecanismos de ação que, por sua vez, propiciam diferentes efeitos adversos e adesões ao tratamento.

Quando necessário, sugere-se que o uso de antidepressivos, com preferência para os medicamentos sobre os quais há maior experiência de uso e disponibilidade, seja orientado por uma análise do perfil do paciente quanto a possíveis efeitos adversos.



### Situação Clínica

A síndrome de depressão se associa a alterações do humor e psicomotora, agitação, desinteresse pelas atividades cotidianas, dificuldade de concentração e raciocínio, fadiga e perda de energia. A autoestima declina e sentimentos de culpa e incapacidade também são frequentes<sup>1</sup>. A depressão pode ser secundária a doenças já existentes, particularmente neurodegenerativas, como esclerose múltipla, degeneração macular e dor crônica.

Normalmente, a síndrome de depressão é dividida em transtorno depressivo maior (TDM), com maior incidência em mulheres, em episódio único ou de forma recorrente, distímia (ou neurose depressiva, distúrbio de humor crônico, de mais leve comprometimento) e tipos não especificados de depressão<sup>2</sup>.

## Etiologia

A causa específica do TDM ainda não é conhecida, entretanto, há achados sugerindo que a doença possui fisiopatologia multifatorial<sup>3</sup>. Estados depressivos graves frequentemente ocorrem sem que haja a presença de um fator psicobiológico desencadeante evidente. Há evidência de que fatores somáticos, genéticos e ambientais estejam envolvidos com a doença, destacando-se especialmente distúrbios na função hipotalâmica e de neurotransmissão. Uma hipótese é que ocorra disfunção na transmissão monoaminérgica, reduzindo a neurotransmissão de serotonina (5-HT), norepinefrina (NA) e dopamina (DA)<sup>1, 4</sup>. Esta é uma dinâmica complexa que envolve alteração dos mecanismos intracelulares relacionados à produção e à condução dessas monoaminas, como a sinalização de segundos mensageiros e a síntese de precursores e metabólitos, assim como a localização neuroanatômica dos neurônios, receptores e transportadores sinápticos relacionados à transmissão.

Como exemplo, a depleção de triptofano, um precursor aminoácido da 5-HT, e consequentemente da monoamina, altera a neurotransmissão neuroendócrina de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)/cortisol modulada pela 5-HT, evidenciando dessa forma, o desequilíbrio ocorrido nos sistemas serotoninérgico e endócrino<sup>1, 3, 5, 6</sup>.

Pacientes deprimidos apresentam hipercortisolemia e alteração do ciclo circadiano (com alteração do ciclo sono-vigília e de temperatura corporal, pressão sanguínea, liberação de hormônio tireotrófico ou estimulante da tireóide – TSH – e melatonina). A secreção excessiva e prolongada de glicocorticoide pode levar à supressão da neurogênese, alterando número, densidade e tamanho de neurônios e células da glia. Pode ocorrer inclusive atrofia cerebral, especialmente no hipocampo<sup>4</sup>, devido ao estresse provocado. Dessa forma, o processo somático relacionado à depressão (com alteração de sono, apetite e libido) também se relaciona à disfunção serotoninérgica e à alteração no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Destaca-se, entretanto, que essa disfunção não é síndrome específica, uma vez que a 5-HT também está envolvida em vários transtornos psiquiátricos.

Há evidências de que a doença também provoque alterações em outros neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA, principal transmissor inibitório do sistema nervoso central - SNC) e o glutamato (principal transmissor excitatório do SNC). Por exemplo, há aumento dos níveis de glutamato e declínio dos níveis de GABA no córtex occipital<sup>4</sup>. Porém, essa alteração varia, de acordo com a região cerebral, para todos os neurotransmissores.

Atualmente, crê-se também que processos inflamatórios e neurodegenerativos desempenham um papel importante na depressão, e que a doença provoque aumento do processo neurodegenerativo em consequência do processo inflamatório gerado. A hipótese considera que fatores extrínsecos, tais como estressores psicossociais, e intrínsecos, como doenças inflamatórias orgânicas ou outras condições, como o período pós-parto, podem provocar depressão por meio de processos inflamatórios<sup>6</sup>. A depleção de triptofano, com consequente redução de 5-HT e hipersecreção de cortisol causam aumento de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-6, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12), o interferon  $\gamma$ , o fator de necrose tumoral (TNF $\alpha$ ) e o óxido nítrico, gerando estresse oxidativo. Por conseguinte, há neuroinflamação, apoptose e necrose celular, levando ao aumento da neurodegeneração e redução da neurogênese, mecanismos principais relacionados à fisiopatologia.

Lesões vasculares também podem contribuir para a doença, uma vez que também podem alterar as redes neurais envolvidas na regulação emocional<sup>3</sup>. Há hipótese de que a depressão esteja associada à diminuição da atividade metabólica em estruturas neocorticais e ao aumento da atividade metabólica em estruturas límbicas, como hipocampo e amígdala, responsáveis pelo “colorido” emocional.

O genótipo pode estar relacionado à vulnerabilidade da depressão, entretanto não é determinante. A depressão requer fatores não genéticos para desenvolver-se. O estresse precoce, tal como trauma na infância, pode predispor indivíduos à depressão maior ao longo da vida, alterando o limiar ao estresse e à resposta a estímulos negativos<sup>4</sup>.

Observa-se, portanto, que há um circuito integrado envolvido no TDM, que influencia e é influenciado pelos sistemas endócrino e autonômico e comportamento emocional.

Esses sintomas causam distúrbios clínicos e perturbam importantes áreas do funcionamento. Porém, esses sintomas não correspondem a efeitos psicológicos diretos de uma substância ou de condição médica e não são suficientemente explicados por perda ou luto.

## Diagnóstico

O diagnóstico da depressão é frequentemente realizado a partir de critérios contidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, elaborado pela Sociedade Americana de Psiquiatria, e que está em sua 4ª edição<sup>a</sup> (DSM-IV)<sup>2</sup>. Para que a depressão maior seja diagnosticada é necessário que pelo menos cinco sintomas, a seguir relacionados, estejam presentes diariamente por, no mínimo, duas semanas consecutivas, ou, ao menos, os itens (a) ou (b): a) humor deprimido na maioria do dia; b) desinteresse e desprazer pela maioria das atividades cotidianas; (c) significativos ganho ou perda de peso ou aumento ou perda de apetite; (d) insônia ou excesso de sono; (e) agitação ou lentidão psicomotora; (f) fadiga ou perda de energia; (g) sentimentos de desvalia ou excessiva e inapropriada culpa; (h) dificuldade de concentração mental; (i) pensamentos recorrentes sobre morte, ideação suicida recorrente, tentativa de suicídio perpetrada ou planejada.

Avalia-se ainda se é leve, moderada ou grave; se há ou não aspectos psicóticos (características catatônicas, melancólicas ou atípicas); se há risco de suicídio; se há ansiedade concomitante e se teve início no pós-parto<sup>2</sup>.

Dessa forma, o diagnóstico da depressão depende bastante da avaliação do paciente, de seu estado geral e de seu histórico. Uma entrevista é essencial para a detecção dos sintomas, apesar de muitas vezes o relato estar comprometido por uma tendência de negação do próprio paciente, ou mesmo de minimização e justificação. Para estabelecer o diagnóstico diferencial, informações adicionais são importantes para identificar se há condições que causam ou contribuem para a depressão, como comorbidades e uso de determinadas substâncias.

Estudos apontam a dificuldade do diagnóstico da doença quando feito por médicos da atenção primária. Uma meta-análise de 41 estudos - que avaliaram a acurácia dos diagnósticos de depressão desassistida (não tratada), realizados na atenção básica por clínicos gerais - encontrou que a doença foi realmente identificada em 47,3% dos casos (IC 95%: 41,7%-53,0%) e a sensibilidade do teste diagnóstico variou de 6,6% a 78,8%. O número de avaliações necessárias para se realizar um diagnóstico correto é conhecido como NNS<sup>b</sup> (do inglês *Number Needed to Screen*) e, no estudo citado, o valor encontrado foi 2. Ou seja, metade dos casos foi corretamente diagnosticado. Quando os mesmos pacientes foram reavaliados, o número de casos diagnosticados corretamente caiu para um a cada cinco. Tais achados sugerem que a cada 100 pacientes selecionados, há mais casos falsos positivos que verdadeiros positivos e falsos negativos. Ou seja, na atenção primária, muitas vezes a depressão pode tanto ser sub quanto superestimada<sup>7</sup>.

O diagnóstico é, portanto, subjetivo, suscetível a erros, podendo tanto ocorrer aumento da prevalência da doença na população quanto sua redução, uma vez que os critérios definidos são frágeis e não há testes diagnósticos laboratoriais. A mensuração hormonal, por exemplo, de TSH e cortisol, não é conclusiva, apenas auxilia o diagnóstico, já que algumas das alterações podem preceder o início do episódio ou mesmo persistir após sua remissão. Não há padrão-ouro para o diagnóstico da doença. Uma das alternativas

para torná-lo menos subjetivo e tentar quantificá-lo é a aplicação de questionários, ferramentas capazes de fornecer informação diagnóstica, evolutiva ou de intensidade sobre a doença, mensurando-a. Uma das escalas usadas é a PHQ-9, uma ferramenta validada no cuidado primário, fácil de usar e que avalia exatamente os nove sintomas relacionados pelo DSM-IV. A escala é capaz de diagnosticar a doença e pontuar a sua gravidade; ademais, não necessita de nenhuma confirmação<sup>8</sup>. Outros métodos diagnósticos e de classificação da depressão estão relatados em diretriz da Associação Médica Brasileira<sup>9</sup>.

Uma das formas de se minimizar o erro diagnóstico, como o elevado número de falsos positivos, é fazer reavaliações até que se firme o diagnóstico da depressão<sup>7</sup>.

## Epidemiologia

A depressão é um problema de saúde pública, relacionado à incapacidade funcional e à elevada morbi-mortalidade. Anualmente, a depressão acarreta gasto econômico estimado em US\$ 83 bilhões nos Estados Unidos<sup>10</sup> e em 118 bilhões de euros na Europa<sup>11</sup>. Os pacientes deprimidos apresentam limitação de suas atividades cotidianas e buscam com maior frequência os serviços de saúde<sup>12</sup>.

Mundialmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima o acometimento de 121 milhões de pessoas por depressão, das quais menos de 25% possuem acesso a tratamentos efetivos<sup>13</sup>. As projeções da OMS apontam que a depressão será a segunda maior causa de incapacidades em 2020.

A depressão possui elevada prevalência e a literatura relacionada indica tendência de crescimento<sup>14</sup>. Em 2003, um inquérito realizado em 10 países (Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Alemanha, Japão, México, Holanda, Turquia e Estados Unidos), que recrutou 37.710 adultos, relatou a prevalência de 3% no Japão e 16,9% nos Estados Unidos<sup>15</sup>. Na amostra brasileira, recrutada na cidade de São Paulo, esta foi estimada em 12,6%. Em um estudo representativo da população

de Porto Alegre, identificou-se prevalência de depressão maior de 12,4%<sup>16</sup>.

A prevalência de depressão é, aproximadamente, duas vezes maior no sexo feminino comparado ao masculino<sup>17</sup>. Dados preliminares de um inquérito realizado no Distrito Federal apontam a prevalência auto-referida de depressão na população adulta de 11,9%<sup>18</sup>.

## Medicamentos

### Antidepressivos

O tratamento do TDM compreende manejos de diferentes ordens, os quais têm por objetivos: melhorar a qualidade de vida, diminuir a necessidade de hospitalização, minimizar o risco de suicídio e reduzir as reincidências das crises depressivas, ou seja, eliminar sintomas, recuperar a capacidade funcional e social e impedir a recorrência da doença<sup>19</sup>. Se for usada farmacoterapia, os medicamentos devem ter o mínimo de efeitos adversos, para que ocorra boa adesão ao tratamento, fatores intrinsecamente relacionados aos distintos fármacos.

Para que a farmacoterapia promova algum efeito terapêutico, é necessário o transcurso do período de pelo menos duas semanas, conhecido como período de latência (adaptações farmacodinâmicas que resultam na redução do número e da afinidade dos receptores ao longo do tempo, necessárias para promoção do efeito farmacológico). Destaca-se ainda que, para que ocorra alguma resposta clínica e a redução expressiva dos sintomas, os antidepressivos devem ser utilizados por pelo menos quatro semanas. Além disso, é necessário atingir as doses terapêuticas sem ultrapassar as doses toleradas pelo paciente e garantir a adesão ao tratamento<sup>19,20</sup>. É importante ainda lembrar que o tratamento farmacológico deve ser orientado por profissionais de saúde (no caso, médico e farmacêutico) e que deve ser individualizado para cada paciente. As comorbidades e possíveis interações medicamentosas devem ser consideradas a fim de minimizar os riscos e maximizar a resposta terapêutica.

<sup>b</sup> NNS=1/(fração correta-fração incorreta).

### Antidepressivos tricíclicos (ADT)

São classificados como ADT os fármacos heterocíclicos, os quais compreendem os tricíclicos (*lato sensu*), os tetracíclicos, os bicíclicos e outros atípicos<sup>21</sup>. Os ADT registrados no Brasil são: amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina e nortriptilina<sup>22</sup>.

O mecanismo de ação desta classe consiste em reduzir a recaptção de 5-HT e NA, aumentando a disponibilidade desses neurotransmissores na fenda sináptica. Entretanto, alguns possuem predominância da atividade noradrenérgica (como desipramina, nortriptilina e maprotilina) e outros da serotoninérgica (como amitriptilina, clomipramina e imipramina)<sup>23</sup>. Podem ainda bloquear os receptores colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos, responsáveis pela maioria dos efeitos adversos. Os efeitos anticolinérgicos são os mais frequentes, englobando constipação, xerostomia (boca seca), visão turva, sedação e retenção urinária. Também podem causar ganho de peso (devido aos efeitos anti-histaminérgicos), arritmias (devido ao prolongamento do intervalo QT), hipotensão ortostática (devido ao bloqueio dos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos), redução do limiar convulsivo e alterações cognitivas, efeitos mais sérios e potencialmente prejudiciais em idosos, população mais frágil e que muitas vezes apresenta comorbidades. Destaca-se que em muitos casos pode ocorrer ainda disfunção sexual, devido aos efeitos noradrenérgicos e serotoninérgicos<sup>21, 24</sup>.

Os pacientes devem ser encorajados a continuar a terapia, de forma parcimoniosa e individualizada, porque a incidência de efeitos adversos diminui com o tempo, uma vez que ocorre tolerância. É necessário fazer ajuste de dose, até que se atinja o nível terapêutico.

Em geral, a classe possui alta ligação às proteínas plasmáticas ( $\approx 90\%$ ), metabolismo hepático via CYP3A4, 2D6, 1A2 e 1C19, e meia vida de eliminação de 24 horas, o que permite única administração diária. Esta normalmente ocorre à noite devido aos efeitos anticolinérgicos provocados, como sedação<sup>23</sup>. Destaca-se que muitos dos metabólitos são ativos e lipofílicos,

armazenando-se no organismo, o que exige cautela quando há administração concomitante com outros fármacos. Ademais, destaca-se o fato de sofrerem considerável metabolismo de primeira passagem ( $\approx 50\%$ ).

Pelo exposto, os antidepressivos tricíclicos são menos utilizados na prática clínica<sup>3</sup>. Poucas evidências sugerem que a classe seja preferível em casos de depressão grave<sup>24</sup>.

### Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)

Esta foi a primeira classe de antidepressivos usada<sup>25</sup>. O mecanismo de ação consiste na inibição da enzima monoamina oxidase (MAO), responsável pela degradação de 5-HT, NA e DA. A MAO apresenta-se sob a forma de duas isoenzimas – MAOa e MAOb: a primeira é responsável por metabolizar 5-HT e NA e a segunda (feniletilamina), juntamente com a MAOa, degrada DA. Alguns IMAO podem também ter efeito inibitório sobre a recaptção noradrenérgica e serotoninérgica, assim como ação simpaticomimética direta<sup>21, 25</sup>.

O bloqueio da MAOa no trato gastrointestinal pode ser responsável pela reação do “queijo” (como é conhecida popularmente), na qual ocorre crise hipertensiva grave, resultante da ingestão concomitante desses inibidores com alimentos que contêm tiramina ou aminas simpaticomiméticas, podendo culminar em acidente cerebrovascular e, em alguns casos, até mesmo em morte. Isso ocorre porque a tiramina, que é metabolizada no trato gastrointestinal, não é degradada e permanece na circulação, precipitando a crise. Portanto, para que esses fármacos sejam administrados, faz-se necessário que o paciente realize dieta sem alimentos que contenham tiramina como queijos, vinhos, cerveja e outros. Essa não é uma contraindicação absoluta, pois alguns pacientes toleram pequenas quantidades desses alimentos<sup>3, 21, 24, 25</sup>.

Os efeitos adversos provocados pela classe são mais graves e frequentes que os observados com as demais<sup>24</sup>. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam hipotensão ortostática e síncope<sup>25</sup>, reações que devem ser monitoradas em

idosos, já que estão mais predispostos a caírem e terem fraturas. Assim como as demais classes, podem provocar efeitos anticolinérgicos, taquicardia, disfunção sexual e edema periférico.

Os IMAO são muito úteis em pacientes resistentes às demais terapias ou com depressões atípicas<sup>21, 24, 25</sup>. Os representantes desta classe, registrados no Brasil, são a selegilina e a tranilcipromina<sup>22</sup>.

Por muitos anos os únicos antidepressivos disponíveis no mercado eram os ADT e os IMAO, que possuem vários efeitos tóxicos, o que dificultava o tratamento da depressão.

### Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS)

Os ISRS inibem a recaptção de 5-HT na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade da monoamina e, conseqüentemente, a atividade serotoninérgica. Por serem seletivos, não exercem ação sobre as catecolaminas (NA e DA). Porém, possuem atividades anticolinérgicas, 1-adrenérgica e histaminérgica, relacionadas com a manifestação dos efeitos adversos da classe<sup>21, 26</sup>, contudo de forma menos exacerbada que os ADT. Isso devido à baixa afinidade de ISRS por esses receptores<sup>24</sup>.

São mais bem tolerados que as demais classes, visto que possuem melhor perfil de segurança (mesmo em casos de overdose, possuem baixa toxicidade, além de mínimos efeitos anticolinérgicos – xerostomia, constipação, visão turva)<sup>3, 24</sup>.

Os representantes dos ISRS registrados no Brasil são: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram<sup>22</sup>. Todos podem ser administrados em dose única diária, já que a meia vida de eliminação varia de 20 a 30 horas. O pico plasmático ocorre 8 horas após sua administração. A ingestão com alimentos não interfere na absorção destes fármacos e o metabolismo é predominantemente hepático, via CYP 2D6<sup>26</sup>.

Em geral, os efeitos adversos são relacionados à farmacodinâmica. Os mais comuns são gastrointestinais, cefaleia, falta de coordenação, alterações em

sono e nível de energia. Em alguns casos podem ocorrer disfunção sexual e hiponatremia<sup>21</sup>.

Pelo fato de serem mais bem tolerados e não diferirem quanto à eficácia quando comparados aos demais antidepressivos, os ISRS constituem a primeira linha de tratamento.

De modo geral, os ISRS não estão contraindicados para cardiopatas, uma vez que não alteram o ritmo e a condução cardíaca, tampouco produzem hipotensão ortostática e retenção urinária. No entanto, tem sido relatado prolongamento do intervalo QT dose-dependente com o uso do citalopram. Devido a tal achado, o fármaco está contraindicado em pacientes com síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT<sup>3, 24</sup>.

### Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)

Os dois representantes dessa classe são a venlafaxina e a duloxetine. O primeiro é um potente inibidor da recaptação de 5-HT e de NA, tendo baixa atividade sobre a DA<sup>21, 24, 27</sup>. O perfil de efeitos adversos caracteriza-se principalmente por: náusea, vômitos, insônia, vertigem e cefaleia<sup>21, 24</sup>. Os dois primeiros sintomas tendem a desaparecer com o uso. Em altas doses pode ocorrer elevação transitória dose-dependente da pressão arterial, devendo-se, portanto, monitorá-la durante o tratamento. Em pacientes hipertensos, o uso deve ser limitado<sup>24, 28</sup>. Pode ocorrer ainda constipação, risco de sangramento gastrointestinal e distúrbios na ejaculação.

A duloxetine inibe a recaptação de 5-HT e de NA, com atividade equilibrada entre as duas monoaminas<sup>21</sup>. É extensivamente metabolizada pelo fígado, e por isso não está indicada para hepatopatas. Inibe moderadamente a CYP 2D6, portanto, a coadministração de fármacos metabolizados por essa CYP deve ser feita com cautela. Os efeitos adversos mais comuns são os anticolinérgicos, tais como: náusea, constipação e xerostomia. Entretanto, podem ocorrer ainda: prurido, diarreia, vômito, disfunção sexual e alterações do sono<sup>27</sup>.

### Outros antidepressivos

A mirtazapina bloqueia os autorreceptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos, estimulando, portanto, a neurotransmissão de NA. Também estimula a neurotransmissão de 5-HT direta e indiretamente, por meio de ação agonista sobre os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e bloqueio dos receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, bem como por bloqueio de receptores  $\alpha$ 2-adrenérgicos e estimulação de heterorreceptores  $\alpha$ 1-adrenérgicos, respectivamente<sup>21, 24, 27</sup>. O fármaco possui ainda certa afinidade pelos receptores muscarínicos e histamínicos como o H<sub>1</sub><sup>21</sup>. Destaca-se que o bloqueio dos receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub> é responsável pela alteração nos padrões de sono (aumento do período da latência para o sono REM - fase com elevada atividade cerebral, redução do tempo para adormecimento e sedação) observada com o uso. Os principais efeitos adversos, além do supracitado, são: xerostomia, aumento de apetite e ganho de peso.

A bupropiona apresenta efeitos noradrenérgicos e dopaminérgicos, sendo fraco inibidor da recaptação de DA<sup>28</sup>. Elevadas doses não são recomendadas, uma vez que há risco de convulsão, pelo fato de poderem reduzir o limiar convulsivo<sup>24</sup>. Os principais efeitos adversos são cefaleia, insônia, ansiedade, irritabilidade, distúrbios visuais, xerostomia, constipação, náusea e perda moderada de apetite. Diferentemente dos ISRS, a bupropiona não causa disfunção sexual, estando indicada para esses casos<sup>27</sup>.

A trazodona inibe a recaptação de 5-HT, sendo antagonista de receptores 5-HT<sub>2</sub>,  $\alpha$ 1-adrenérgicos e histaminérgicos, o que causa efeito sedativo<sup>24, 29</sup>. Por esta razão, é indicado administrá-la em baixas doses à noite. Pode causar ainda hipotensão ortostática, náusea, arritmias cardíacas e priapismo (efeito raro, com incidência de 1/10.000 pacientes, porém sério, sendo considerado uma emergência médica)<sup>24, 27, 28</sup>.

### Uso de antidepressivos

Em 1990, apareceram as primeiras preocupações sobre questões relacionadas a suicídio com o uso de antidepressivos.

Em seguida, apareceram relatos de casos descrevendo que pacientes desenvolviam intensamente ideação suicida durante o tratamento com fluoxetina.

Em 2004, a *Food and Drug Administration* (FDA) reavaliou dados de estudos clínicos com pacientes pediátricos que utilizaram vários antidepressivos. A análise sugeriu elevação no risco de ideação suicida, tentativas de suicídio e auto-lesões não fatais. Aparentemente, os avisos de alerta para a necessidade de monitoramento frequente de pacientes depressivos não têm sido suficientes para aumentar os cuidados durante o tratamento com os antidepressivos<sup>30</sup>.

O número de prescrições desses medicamentos nos países desenvolvidos vem crescendo desde 1990<sup>19</sup> e, quiçá, tem-se tornado abusivo e irracional. O boletim publicado pelo Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) mostrou que a amitriptilina está entre as cinco substâncias mais prescritas no País, em formulações industrializadas da Portaria SVS/MS nº 344/1998, entre 2007 e 2010. Em 2010, foram dispensadas 3.060.358 unidades do medicamento, o que corresponde a 16 unidades para cada 1000 habitantes<sup>31</sup>. Apesar do elevado número de prescrições, não se pode afirmar que todas sejam com finalidades antidepressivas, já que a amitriptilina também pode ser usada para tratamento de dor crônica.

O TDM é uma doença recorrente e remitente na maioria dos pacientes. Estima-se que 10 a 30% dos pacientes tratados para um episódio de depressão maior apresentarão recuperação incompleta, com persistência dos sintomas ou distímia<sup>32</sup>. O retorno dos sintomas vem sendo interpretado como uma perda da efetividade do antidepressivo.

A falta de adesão ao tratamento medicamentoso vem sendo incluída no rol de preocupações dos profissionais de saúde, juntamente com outros fatores que influenciam o uso racional de recursos terapêuticos<sup>33</sup>. A adesão ao tratamento antidepressivo é relativamente baixa, variando de 40 a 90% em diferentes estudos, com média de 65%<sup>9</sup>. As taxas de interrupção são maiores durante o

primeiro mês de tratamento<sup>33</sup>. Devido à propensão ao abandono do tratamento pelos pacientes depressivos, é necessário dar o suporte adequado, ensinar sobre a doença e encorajar os pacientes, principalmente durante as primeiras semanas<sup>34</sup>.

## Outras opções para o Tratamento da Depressão

### Psicoterapia

A psicoterapia é um tratamento interpessoal baseado em princípios psicológicos. É uma terapia individualizada, que busca ajudar o paciente com um transtorno psiquiátrico, problema ou circunstância adversa. É utilizada tanto como um tratamento primário como adjuvante à farmacoterapia no tratamento da depressão<sup>35</sup>.

Há muitas psicoterapias baseadas em evidência: psicoterapia cognitiva e comportamental; psicoterapia psicodinâmica; psicoterapia interpessoal e entrevista motivacional. As três primeiras são indicadas para o tratamento da depressão<sup>35</sup>.

Ensaio clínico randomizado (n=316) alocou adolescentes para receber preventivamente um programa cognitivo comportamental de oito semanas de duração (sessões de 90 minutos, seguidas de manutenção por seis meses) ou cuidado convencional. Durante o seguimento, houve menor incidência de episódios depressivos nos adolescentes submetidos ao programa em comparação aos que receberam cuidados usuais (21,4% vs. 32,7%; HR= 0,63; IC95%: 0,40-0,98). Entre adolescentes cujos pais não apresentavam depressão, o programa de prevenção foi mais eficaz que o cuidado usual (11,7% vs. 40,5%; HR= 0,24; IC95%: 0,11-0,50). Naqueles com pais na vigência de depressão, a intervenção não foi mais eficaz em prevenir a incidência de depressão do que o procedimento controle (31,2% vs. 24,3%; HR= 1,43; IC95%: 0,76-2,67)<sup>36</sup>.

Mesmo sendo a farmacoterapia a intervenção mais frequentemente utilizada no cuidado primário, os tratamentos psicossociais podem representar uma importante alternativa. Dados consis-

tentes, provenientes de ensaios clínicos, sugerem que intervenções psicossociais e farmacológicas, no cuidado primário, possuem eficácia comparável na redução dos sintomas de depressão leve a moderada<sup>37</sup>.

### Eletroconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) é uma técnica psicoterápica que induz convulsões eletricamente (sob anestesia geral). ECT é usada principalmente para tratar a depressão grave, mas também é indicada para pacientes com outros transtornos psiquiátricos e médicos<sup>38</sup>.

O mecanismo de ação é desconhecido, mas a técnica promove mudanças no SNC bem documentadas: aumenta a recaptção de neurotransmissores de monoaminas, principalmente DA e 5-HT, e também melhora a transmissão de monoaminas por dessensibilizar os autorreceptores adrenérgicos pré-sinápticos<sup>38</sup>.

A eficácia e a segurança da ECT estão bem estabelecidas, no entanto, é uma técnica controversa e estigmatizada por causa da desinformação e de percepções antiquadas sobre como o tratamento é realizado<sup>39</sup>.

No Brasil, por exemplo, o estigma da técnica está intimamente relacionado ao Movimento Antimanicomial, que critica a hospitalização/internação de pacientes com transtornos mentais. O não financiamento da ECT pelo SUS, bem como de outras intervenções invasivas, é considerado pelo movimento como um avanço da Reforma Sanitária e Psiquiátrica<sup>40</sup>.

A principal indicação da ECT é para TDM grave em que há risco de vida e importante prejuízo de funções. Sugere-se ECT como primeira linha para o tratamento de pacientes deprimidos com ideação suicida ou grave desnutrição secundária à recusa alimentar, e também para pacientes com TDM unipolar com sintomas psicóticos ou catatônicos<sup>39</sup>.

A maioria dos pacientes recebe a ECT por falta de resposta (falha com dois ou três medicamentos diferentes, perma-

ncendo deprimidos por vários meses) ou intolerância aos antidepressivos<sup>39</sup>.

Muitos medicamentos psicotrópicos podem ser continuados durante o tratamento com ECT devido ao efeito sinérgico, sem comprometer a segurança, incluindo os antidepressivos<sup>38</sup>.

A ECT pode ser menos arriscada do que medicamentos antidepressivos para pacientes debilitados e idosos. Gestantes e lactantes preocupadas com teratogênese e outros efeitos adversos dos medicamentos podem ser tratadas com ECT com segurança e eficácia<sup>39</sup>.

Muitos pacientes relatam alguns efeitos adversos após ou durante o tratamento, incluindo confusão mental aguda (delírio), amnésia anterógrada e retrógrada<sup>38</sup>.

A eletroconvulsoterapia (ECT), é a única intervenção capaz de, aguda e emergencialmente, contrapor-se à depressão em pacientes que tentam suicídio ou apresentam grande risco de perpetrá-lo<sup>41</sup>. Uma revisão sistemática e metanálise<sup>42</sup> avaliou sua eficácia sobre sintomas depressivos, função cognitiva e mortalidade, bem como sua segurança. O tratamento foi mais eficaz que eletroconvulsoterapia simulada e farmacoterapia. Nessa condição, fármacos não constituem o tratamento mais adequado devido à sua latência prolongada.

### Evidências

O objetivo do presente boletim é analisar as evidências científicas disponíveis sobre uso de antidepressivos no tratamento do TDM. Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta: os antidepressivos são eficazes e seguros no tratamento do TDM, em pacientes adultos, para os desfechos qualidade de vida, admissão hospitalar, suicídio, reincidência, taxa de abandono e efeitos adversos, quando comparados entre si ou ao placebo?

A busca por evidências foi realizada nas bases de dados *Clinical Evidence*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, *Medline*, *Triptatabase*, *LILACS* e *Biblioteca Cochrane*. Foram considerados estudos incluindo pacientes apenas com TDM, tratados com pelo menos

um dos antidepressivos com registro em vigência no Brasil, a saber: amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, bupropiona, duloxetina, venlafaxina, trazodona, mirtazapina, selegilina ou tranilcipromina. A seleção foi norteada pelos desfechos considerados relevantes: qualidade de vida, admissão hospitalar, suicídio, reincidência, taxa de abandono e efeitos adversos. Foram excluídos estudos abertos, estudos de Fases I e II, revisões narrativas, estudos repetidos, estudos para os quais não foi possível o acesso aos seus textos completos, diretrizes, estudos avaliando a perspectiva dos pacientes em relação aos desfechos, estudos de comparação indireta entre medicamentos (comparação entre dois medicamentos a partir de estudos diferentes) e estudos com intervenções não farmacológicas. Os detalhes da estratégia de busca estão apresentados no [Anexo 1](#).

Foram selecionadas onze revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR), por serem as melhores evidências para avaliação da eficácia e segurança de medicamentos para o tratamento de determinada condição. A análise da qualidade das revisões selecionadas foi realizada com base nos parâmetros propostos pelas Diretrizes Metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde. A tabela de avaliação crítica e a descrição dos estudos selecionados encontram-se no [Anexo 1](#).

Algumas revisões sistemáticas consideraram, em suas análises, o desfecho qualidade de vida e admissão hospitalar. Entretanto, não havia informações relativas a esses desfechos nos ensaios clínicos selecionados ([Anexo 2](#)).

### Suicídio

Sete revisões sistemáticas<sup>43, 44, 45, 46, 47, 48, 49</sup> consideraram desfechos relacionados ao suicídio: tentativas, ideação, tendência, casos de auto-lesão e/ou casos efetivos de suicídio. Apenas três revisões<sup>43, 45, 49</sup> apresentaram resultados de forma analítica. Nas demais revisões, foi relatado apenas o número de casos relacionados

ao suicídio. O resultados descritivos e analíticos estão no [Anexo 2](#).

Uma análise observacional retrospectiva mostrou que pacientes em uso de venlafaxina eram mais suscetíveis a tentar ou cometer suicídio se comparados a pacientes em uso de citalopram e fluoxetina. Outra evidência de estudo observacional indicou que, em pessoas com tendências suicidas, que alguma vez já usaram antidepressivos, o uso corrente de qualquer um desses medicamentos foi associado ao aumento marcante desse risco, mas com diminuição no risco de completar suicídio ou morte. Essa análise também associou venlafaxina a maiores riscos de suicídio<sup>43</sup>.

Uma revisão sistemática<sup>43</sup> avaliou os resultados de outra<sup>45</sup> e destacou os efeitos favoráveis dos medicamentos fluoxetina e sertralina em comparação ao placebo. Por outro lado, os medicamentos citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina, duloxetina, venlafaxina, bupropiona, mirtazapina, amitriptilina, clomipramina, imipramina e trazodona não mostraram diferenças significativas em comparação ao placebo.

Os resultados demonstraram uma relação entre a tendência de suicídio e a idade do indivíduo<sup>45</sup>. Assim, pacientes com menos de 25 anos teriam risco elevado, aproximando-se do risco observado em crianças e adolescentes que utilizam antidepressivos. O efeito desses medicamentos seria moderadamente protetor para os adultos entre 25 e 64 anos e fortemente protetor naqueles com 65 anos ou mais. Entretanto, estes dados não podem ser extrapolados, pois parecem estar relacionados à idade da população incluída no estudo. Se a população fosse mais jovem ou mais idosa, o resultado global provavelmente teria demonstrado um risco diferente.

Com base nos dados descritos acima, resume-se que o uso de antidepressivos no tratamento de pacientes adultos com TDM não parece reduzir ou aumentar o risco de tentativa de suicídio, ideação, tendência suicida, casos de auto-lesão, ou mesmo casos efetivos de suicídio. A evidência encontrada sobre o uso de fluoxetina e sertralina na

proteção desses eventos apenas sugeriu uma tendência da classe de ISRS para evitar o suicídio. Mesmo assim, apesar de terem sido encontradas poucas diferenças com significância estatística, os medicamentos não estão isentos de eventos relacionados ao suicídio, e não devem ser utilizados indiscriminadamente.

Os resultados dos ECR apresentados poderiam ser diferentes se esses estudos considerassem populações que recebessem antidepressivos para a manutenção de uma condição crônica ou prevenção de recaída, ou ainda pacientes com grandes chances de suicídio, situações que representam a realidade da prática clínica<sup>45, 48</sup>.

### Reincidência

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos agudos tentou estimar a proporção de reincidências atribuídas à perda da resposta aos antidepressivos da nova geração *versus* a perda da resposta ao placebo<sup>43</sup>. A taxa de reincidência nos participantes que receberam placebo foi de 24,1% *versus* 7,4% naqueles em uso de antidepressivos. A revisão comenta que a reincidência em pacientes tomando antidepressivos poderia ser atribuída à reincidência naqueles que não eram verdadeiramente responsivos ao medicamento<sup>43</sup>.

Três revisões sistemáticas<sup>43, 48, 50</sup> incluíram o desfecho reincidência em suas análises. Contudo, uma não encontrou informações sobre esse desfecho nos estudos selecionados<sup>48</sup>. Os resultados estão descritos no [Anexo 2](#).

Três estudos identificados em uma revisão sistemática<sup>50</sup> mostraram que a venlafaxina foi eficaz na prevenção de reincidência em comparação ao placebo após o episódio depressivo maior, quando o desfecho foi calculado pela análise por modelos de efeitos fixos, não ocorrendo o mesmo quando calculado pela análise por modelos de efeitos aleatórios.

O uso contínuo de medicamentos antidepressivos em pessoas que respondem ao tratamento reduz significativamente a proporção de indivíduos que têm

reincidências em relação àqueles que tomam placebo. Em pacientes que responderam aos antidepressivos após dois meses de tratamento, o NNT pelo uso contínuo de medicamentos antidepressivos para prevenir uma nova recaída em 6 meses foi igual a 6 (IC 95% 5 – 8), para prevenir uma nova recaída em 12 meses foi igual a 5 (IC 95% 4 – 6) e entre 18 e 36 meses foi igual a 4 (IC 95% 3 – 7). Em pacientes que responderam aos antidepressivos e receberam de 4 a 6 meses de tratamento, o NNT pelo uso contínuo de medicamentos antidepressivos para prevenir uma nova recaída em 12 meses foi igual a 7 (IC 95% 5 – 8) e entre 18 e 36 meses foi de 3 (IC 95% 3 – 4)<sup>43</sup>.

Os ISRS e ADT comparados ao placebo reduzem significativamente o risco de reincidência na fase de manutenção, em um ano de seguimento. O efeito profilático parece ser constante ao longo desta fase. Mas esses resultados apresentaram algumas inconsistências, pois as definições de reincidência variaram entre os estudos, alguns deles não especificaram os antidepressivos usados e ainda houve heterogeneidade no que diz respeito aos critérios de diagnóstico, taxas de abandono e desfechos<sup>43</sup>.

Os antidepressivos de segunda geração (ver [Tabela 4](#), [Anexo 2](#)) reduziram significativamente o risco de reincidência comparativamente ao placebo em estudos com seguimento menor que um ano. Os medicamentos incluídos na análise foram bupropiona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina, sertralina, e venlafaxina. Além disso, os antidepressivos de segunda geração reduziram significativamente o risco de reincidência em comparação ao placebo em estudos com seguimento de um ano ou mais. Os medicamentos incluídos na análise foram citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, e venlafaxina<sup>43</sup>.

Com base nas evidências apresentadas, de uma forma geral, os ADT, os ISRS e os antidepressivos de segunda geração diminuem a reincidência dos sintomas quando comparados ao placebo.

### Taxa de abandono por qualquer causa

Oito revisões sistemáticas<sup>43, 44, 46, 49, 50, 51, 52, 53</sup> analisaram o desfecho taxa de abandono por qualquer causa. Os resultados estão descritos no [Anexo 2](#). Os autores não encontraram diferenças significativas entre:

- ADT e placebo<sup>53</sup>
- ISRS e placebo<sup>43, 53</sup>
- escitalopram e citalopram<sup>52</sup>
- sertralina e outros ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina)<sup>46</sup>
- sertralina e maprotilina<sup>46</sup>
- fluvoxamina e outras classes de antidepressivos (ADT, ISRS, IRSN, heterocíclicos e novos antidepressivos)<sup>44</sup>
- fluvoxamina e outros antidepressivos individualmente (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, maprotilina, citalopram, paroxetina, fluoxetina, sertralina, venlafaxina e mirtazapina)<sup>44</sup>
- IRSN e ISRS<sup>51</sup>
- venlafaxina e ISRS<sup>43, 50</sup>
- mirtazapina e ADT<sup>49</sup>
- mirtazapina e ISRS<sup>49</sup>
- mirtazapina e trazodona<sup>49</sup>

No entanto, a taxa de abandono por qualquer causa foi menor para:

- ISRS comparados à amitriptilina<sup>43</sup>
- sertralina comparada à mirtazapina<sup>46</sup>
- sertralina comparada à imipramina<sup>46</sup>
- venlafaxina comparada aos ADT<sup>50</sup>
- venlafaxina comparada à sertralina, bupropiona, fluoxetina, citalopram, paroxetina e outros ISRS utilizados na depressão resistente aos outros tratamentos<sup>50</sup>
- bupropiona comparada à sertralina<sup>46</sup>
- mirtazapina comparada à venlafaxina<sup>49</sup>

Em geral, as comparações entre os diversos antidepressivos apontam que não existem grandes diferenças entre eles no que se refere à taxa de abandono. Aparentemente, a venlafaxina tem melhor perfil para este desfecho do que os ISRS ou ADT.

### Taxa de abandono por ineficácia

Cinco revisões sistemáticas<sup>46, 50, 51, 52, 53</sup> analisaram o desfecho taxa de abandono por ineficácia. Os resultados estão descri-

tos no [Anexo 2](#). Os autores não encontraram diferenças significativas entre:

- citalopram e escitalopram<sup>52</sup>
  - sertralina e ADT<sup>46</sup>
  - sertralina e novos antidepressivos (bupropiona, trazodona e venlafaxina)<sup>46</sup>
  - sertralina e outros ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina)<sup>46</sup>
  - ISRS e IRSN<sup>51</sup>
  - venlafaxina e ADT<sup>50</sup>
  - venlafaxina e antidepressivos usados no tratamento de depressão resistente (sertralina, bupropiona, fluoxetina, citalopram, paroxetina e outros ISRS)<sup>50</sup>
- Contudo, uma revisão<sup>53</sup> observou que pacientes do grupo placebo apresentaram maior perda de seguimento por falha terapêutica quando comparados aos grupos ADT e ISRS.

Por fim, a análise dos dados encontrados demonstra que não há diferenças significativas entre os antidepressivos comparados entre si na taxa de abandono por ineficácia do tratamento.

### Taxa de abandono por efeitos adversos

Nove revisões sistemáticas<sup>38, 43, 44, 46, 49, 50, 51, 52, 53</sup> analisaram o desfecho taxa de abandono por efeitos adversos. Os resultados estão descritos no [Anexo 2](#). Os autores não encontraram diferenças significativas entre:

- as classes ADT, ISRS, IRSN, heterocíclicos e novos antidepressivos)<sup>44</sup>
- escitalopram e citalopram<sup>52</sup>
- sertralina e amitriptilina<sup>46</sup>
- venlafaxina e ADT<sup>48</sup>
- mirtazapina e ADT<sup>49</sup>
- mirtazapina e ISRS<sup>49</sup>
- mirtazapina e venlafaxina<sup>49</sup>
- mirtazapina e trazodona<sup>49</sup>

Contudo, observou-se maior perda de seguimento por efeitos adversos nos casos de:

- ADT ou ISRS em comparação ao placebo<sup>43, 53</sup>
- amitriptilina em comparação aos ISRS<sup>43</sup>
- amitriptilina em comparação à fluoxetina<sup>43</sup>
- imipramina em comparação à fluoxetina<sup>43</sup>



- IRSN em comparação aos ISRS<sup>51</sup>
- duloxetine em comparação ao placebo<sup>48</sup>
- duloxetine em comparação aos ISRS<sup>48</sup>
- duloxetine em comparação à venlafaxina<sup>48</sup>
- venlafaxina em comparação ao placebo<sup>48</sup>
- venlafaxina em comparação aos ISRS<sup>48, 50</sup>
- venlafaxina em comparação aos antidepressivos – sertralina, bupropiona, fluoxetina, citalopram, paroxetina e outros ISRS – usados na depressão em pacientes resistente a tratamento<sup>50</sup>
- mirtazapina em comparação à sertralina<sup>46</sup>
- mirtazapina em comparação à venlafaxina<sup>46</sup>

Duas revisões sistemáticas encontraram resultados contraditórios entre ADT e venlafaxina<sup>48, 50</sup>. Os antidepressivos de segunda geração, particularmente a duloxetine e a venlafaxina, aparentam ter um pior perfil em relação à taxa de abandono do tratamento por efeitos adversos.

### Efeitos adversos

Cinco revisões sistemáticas<sup>43, 44, 46, 47, 49, 53</sup> analisaram os efeitos adversos. Parte dos resultados estão descritos no [Anexo 3](#).

Os ISRS e os ADT tiveram maior incidência de efeitos adversos em comparação ao placebo<sup>43, 53</sup>. Os ADT foram associados à constipação, tontura e boca seca. Já os ISRS foram associados à sudorese, disfunção sexual, insônia e boca seca. Não foram encontradas evidências comparativas entre placebo e IMAO<sup>43</sup>.

Comparativamente, os ADT foram associados à menor incidência de dor de cabeça, insônia, ansiedade, nervosismo, náusea, diarreia, anorexia e perda de peso e à maior incidência de sedação, tontura, boca seca, visão embaçada, constipação e ganho de peso em relação à fluoxetina<sup>43</sup> ou à fluvoxamina<sup>44</sup>. Adicionalmente, os ADT foram associados à maior incidência de tremor, tontura, vertigem, hipotensão ou bradicardia quando comparados à fluvoxamina<sup>44</sup>. Não foram encontradas diferenças na incidência de diurese noturna e

evidências da frequência de boca seca entre maprotilina e sertralina<sup>46</sup>.

Os efeitos adversos mais comuns dos ISRS (náusea/vômito, mal-estar, tontura e dor de cabeça/enxaqueca) variaram entre os medicamentos fluvoxamina (78/1000 participantes-mês), fluoxetina (23/1000), sertralina (21/1000) e paroxetina (28/1000). A fluoxetina apresenta menor incidência de constipação e maior frequência de sudorese, perda de peso e náusea; adicionalmente, seu uso individual está associado à dor de cabeça (24%) e distúrbios do sono (24%)<sup>43</sup>. A paroxetina apresenta as maiores incidências de disfunção sexual<sup>43</sup> e sudorese<sup>44</sup>. Aparentemente, os efeitos adversos observados nos ISRS são mais acentuados com o uso da sertralina<sup>46</sup>.

Considerando os efeitos adversos raros e graves (convulsões, eventos cardiovasculares, hiponatremia, hepatotoxicidade, síndrome serotoninérgica), os ISRS não apresentam diferenças significativas em comparação aos novos antidepressivos (bupropiona, duloxetine, mirtazapina, trazodona e venlafaxina). Uma revisão sistemática<sup>43</sup> apresentou a incidência média dos efeitos adversos mais frequentes entre os ISRS (ver [Anexo 3](#)).

Dentre os novos antidepressivos, a venlafaxina apresentou maior incidência de náusea e vômito<sup>43</sup>. Dos pacientes que usaram mirtazapina, 70% experimentam pelo menos um efeito adverso<sup>47, 49</sup>, como: agitação e sonolência<sup>44</sup>, fadiga, ganho de peso, salivação, boca seca e sonolência<sup>47, 49</sup>. Por outro lado, o uso de mirtazapina está relacionado à menor incidência de distúrbio do sono, sudorese, constipação, hipertensão, taquicardia, flatulência, transpiração, disfunção sexual, náusea ou vômito, diarreia, dores de cabeça e tremores<sup>47, 49</sup>. Há maior incidência de sonolência com trazodona<sup>43</sup>.

A depressão parece ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença coronária e para morte cardíaca após infarto do miocárdio (IM) e acidente vascular encefálico (AVE)<sup>43</sup>. Alguns antidepressivos (incluindo sertralina, citalopram e mirtazapina) parecem ser seguros após IM. Alguns

antidepressivos podem reduzir a mortalidade, embora a resposta ao tratamento possa ser um pré-requisito para este efeito benéfico. Observou-se que a maioria dos ADT e mirtazapina causou significativa hipotensão ortostática em doses clínicas normais; a duloxetine e venlafaxina foram associadas a menores elevações na pressão arterial; e os ISRS foram ligados a um aumento do risco de sangramento<sup>43</sup>. É necessária a realização de estudos prospectivos controlados avaliando os efeitos dos diferentes antidepressivos na mortalidade por doença cardiovascular, após IM e AVE e em outros desfechos.

De modo geral, os novos antidepressivos, também chamados de antidepressivos de segunda geração (ISRS e outros antidepressivos novos, como bupropiona, duloxetine, mirtazapina, trazodona e venlafaxina), têm perfis similares de efeitos adversos. Constipação, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, náusea, disfunções sexuais e sonolência foram eventos frequentemente relatados (cerca de 60% das pessoas relataram pelo menos um efeito adverso). Náusea e vômito foram as causas mais comuns para descontinuação nos estudos de eficácia<sup>43</sup>.

### Considerações econômicas

Foi realizada uma busca no *Medline* e no NHS EED do *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) por estudos brasileiros de avaliação econômica envolvendo o uso de medicamentos antidepressivos. Foi encontrado um estudo de custo-efetividade, associado a uma análise de impacto orçamentário, que comparou três alternativas (IRSN, ISRS e ADT) no tratamento da depressão moderada a grave<sup>54</sup>.

O estudo identificado considerou a perspectiva do Ministério da Saúde e concluiu que a estratégia IRSN é dominante (menor custo e maior benefício) em relação à estratégia ISRS e ADT<sup>54</sup>. De acordo com as fontes utilizadas pelos autores, o elevado preço inicial dos IRSN é compensado pela menor incidência de eventos adversos sobre as demais alternativas. Destaca-se que esse fato não foi observado na análise do presente boletim. O uso de IRSN esteve

relacionado à maior taxa de abandono por reações adversas que os ISRS<sup>51</sup>.

Com o objetivo de fornecer uma comparação de valores que possam ser gastos no tratamento da depressão, foi estruturada uma tabela contendo o nome do medicamento antidepressivo, a posologia inicial, o valor do

tratamento inicial, a posologia de manutenção e o valor do tratamento de manutenção. Foram considerados os preços de fábrica (PF), com ICMS 19%, dos medicamentos de referência constantes na lista publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) As posologias adotadas tiveram como base

uma revisão narrativa<sup>32</sup>. É importante destacar que os preços praticados no mercado brasileiro podem estar abaixo dos valores considerados no presente boletim (PF 19%), tendo em vista a concorrência exercida pela presença de medicamentos genéricos e similares, dos fármacos considerados, no mercado brasileiro.

Tabela 1. Preços de medicamentos usados no tratamento inicial e no tratamento de manutenção da depressão.

Medicamento	Posologia inicial (mg)	Valor do tratamento diário inicial	Posologia de manutenção (mg)	Valor do tratamento diário de manutenção
<b>Tricíclicos/tetracíclicos</b>				
Amitriptilina	25-50	R\$ 0,25 a R\$ 0,50	100-300	R\$ 0,99 a R\$ 2,97
Clomipramina	25	R\$ 0,96	100-250	R\$ 3,82 a R\$ 9,56
Imipramina	25-50	R\$ 0,34 a R\$ 0,67	100-300	R\$ 1,34 a R\$ 4,03
Maprotilina	50	R\$ 2,13	100-225	R\$ 4,26 a R\$ 9,59
Nortriptilina	25	R\$ 1,08	50-150	R\$ 2,16 a R\$ 6,49
<b>Inibidores seletivos da recaptação de serotonina</b>				
Citalopram	10-20	R\$ 1,14 a R\$ 2,27	20-40	R\$ 2,27 a R\$ 4,55
Escitalopram	10	R\$ 4,12	10-20	R\$ 4,12 a R\$ 8,24
Fluoxetina	10-20	R\$ 2,02 a R\$ 4,05	20-60	R\$ 4,05 a R\$ 12,14
Fluvoxamina	50	R\$ 1,81	50-300	R\$ 3,63 a R\$ 10,88
Paroxetina	10-20	R\$ 2,18 a R\$ 4,36	20-60	R\$ 4,36 a R\$ 13,08
Paroxetina (liberação prolongada)	12,5-25	R\$ 2,10 a R\$ 4,20	25-75	R\$ 4,20 a R\$ 12,61
Sertralina	50	R\$ 1,60	50-200	R\$ 1,60 a R\$ 6,38
<b>Inibidores da recaptação de dopamina e noradrenalina</b>				
Bupropiona (liberação prolongada)	100	R\$ 1,37 a R\$ 2,74	300-400	R\$ 5,48 a R\$ 8,21
<b>Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina</b>				
Duloxetina (liberação prolongada)	30	R\$ 3,71	60-120	R\$ 7,41 a R\$ 14,83
Venlafaxina	37,5	R\$ 2,12	75-300	R\$ 4,23 a R\$ 16,94
Venlafaxina (liberação prolongada)	37,5	R\$ 1,98	75-300	R\$ 3,95 a R\$ 15,81
<b>Modulador de serotonina</b>				
Trazodona	50	R\$ 0,50	75-500	R\$ 0,76 a R\$ 5,04
<b>Antidepressivo específico noradrenérgico e serotoninérgico</b>				
Mirtazapina	15	R\$ 2,73	15-45	R\$ 2,73 a R\$ 8,19
<b>Inibidores da monoaminoxidase</b>				
Selegilina	6	R\$ 1,74	6-12	R\$ 1,74 a R\$ 3,48
Tranilcipromina	10	R\$ 0,78	30-60	R\$ 2,35 a R\$ 4,70

## Considerações finais

O TDM é uma doença grave que prejudica o desempenho e a qualidade de vida. Os critérios para diagnóstico e avaliação de resposta ao tratamento são subjetivos e sujeitos a imprecisões, quando realizado por profissional não habilitado, principalmente na atenção primária.

Os transtornos depressivos são geralmente tratados com uma variedade de terapias e podem acometer diversas faixas etárias, em ambos os gêneros e em diferentes fases da vida (pós-parto, associada a uma doença, abuso de substâncias, etc). Nesse boletim foi destacado o uso de medicamentos antidepressivos, cujas ações são fundamentadas na bioquímica da neurotransmissão, pela população adulta com TDM.

Várias escalas podem ser usadas para mensurar os efeitos do tratamento antidepressivo e o resultado mensurado é, muitas vezes, utilizado como um desfecho nos estudos clínicos. Apesar de serem úteis para o acompanhamento dos pacientes, os resultados obtidos pelas escalas não se incluíram na presente análise. Deste modo, outros desfechos foram priorizados nesse boletim: mudança na qualidade de vida, taxa de admissão hospitalar, incidência de suicídio, reincidência de sintomas depressivos, abandono ao tratamento e eventos adversos.

Foi identificada a necessidade de estudos clínicos que mensurem os efeitos dos antidepressivos na qualidade de vida e na internação hospitalar. Os antidepressivos apresentam resultados clínicos melhores que o placebo e similares entre si. As maiores diferenças são observadas na incidência de eventos adversos e no custo do tratamento, que têm influência na tolerância e na adesão ao tratamento pelo paciente. Cabe destacar que vários fármacos dispõem de alternativas aos medicamentos de referência, a um menor custo.

Nenhum antidepressivo está livre de efeitos adversos. Provavelmente, o efeito seletivo de alguns fármacos na concentração de serotonina, norepinefrina e/ou dopamina interfere na

frequência e intensidade de reações adversas gastrointestinais, emocionais, motoras, metabólicas, entre outras. Os efeitos adversos mais comuns são: constipação, diarreia, tontura, dor de cabeça, insônia, náusea, vômito, disfunções sexuais e sonolência.

Por fim, sugere-se que o tratamento da depressão não seja orientado apenas pela utilização de antidepressivos. Os psicofármacos constituem apenas uma parcela do tratamento e as alternativas devem ser consideradas pela equipe multiprofissional para o manejo adequado do paciente. É importante salientar que farmacoterapia não vai facilitar as relações interpessoais ou resolver os conflitos dos pacientes. Quando o antidepressivo for realmente necessário, a avaliação cuidadosa do paciente e a escolha do medicamento com base no seu perfil de eficácia, segurança e custo devem ser considerados, contribuindo para seu uso racional.

## Abstract

Depressive disorders are characterized by persistent mood disturbance and loss of interest and liveliness. Often, these symptoms threaten the patient's productivity and quality of life. The World Health Organization estimates that depressive disorders will be the second largest public health issue in 2020.

Depressive disorders are diagnosed by subjective scales. Most of the available clinical trials use the 4th Edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) written by the American Psychiatric Association, which defines the most common form of depressive disorder: major depressive disorder (MDD).

The causes of MDD are not yet well defined. The mechanisms of action of available drugs modify the concentration of the main substances involved in neurotransmission: serotonin, noradrenalin and dopamine. Among the possible theories, the disturbances in neurotransmitter function support the use of antidepressants.

The MDD treatment should not be exclusively oriented by antidepressants. The treatment aims to improve

patient's quality of life, to reduce the hospitalization admission, to prevent suicide, to reduce relapses of depressive episodes and to ensure treatment adherence with minimal adverse effects. Considering all available therapeutic support, like psychotherapy and electroconvulsotherapy, therapeutic alternatives must be considered by a multidisciplinary team.

There is lack of evidence on antidepressant use and improvement in quality of life or decrease in hospital admission frequency. Information on antidepressants is inadequate about their effects on suicide incidence. Compared to placebo, antidepressants reduce relapse of depressive episodes. There are no significant differences among antidepressants regarding treatment adherence. Adverse effects are the most common cause for dropping out of therapy. Antidepressants are economically differentiated by their mechanisms of action which may lead to different adverse effects and adherence to treatment.

When necessary, it is suggested that the use of antidepressants, preferably those with greater experience of use and availability, should be based on analysis of the patient's profile for possible adverse effects.

## Resumen

La Organización Mundial de la Salud estima que el trastorno depresivo será la enfermedad más importante de salud pública para el año 2020. El trastorno depresivo se caracteriza por la alteración persistente del humor y pérdida de interés y vivacidad. Estos síntomas amenazan la productividad y la calidad de vida del paciente.

El trastorno depresivo es diagnosticado por escalas subjetivas. La mayoría de los ensayos clínicos disponibles usan la 4ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), escrito por la *American Psychiatric Association*, que define la forma más común de trastorno depresivo: el trastorno depresivo mayor (TDM).

Las causas del TDM aún no están bien definidas. Los mecanismos de

acción de los fármacos disponibles modifican la concentración de las principales sustancias implicadas en la neurotransmisión: serotonina, norepinefrina y dopamina. Entre las teorías posibles, las alteraciones de la función de los neurotransmisores fundamentan el uso de antidepresivos.

El tratamiento del trastorno depresivo mayor no debe ser exclusivamente basado en los antidepresivos. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente, reducir la hospitalización, prevenir el suicidio, reducir las recaídas de episodios depresivos y garantizar la adherencia al tratamiento con reacciones adversas mínimas. Teniendo en cuenta todo el apoyo terapéutico disponible, deben ser consideradas alternativas de tratamiento, como psicoterapia o electroconvulsivoterapia, por equipos multidisciplinares.

Hay carencia de evidencia sobre el uso de antidepresivos y la mejora de la calidad de vida o en la disminución de ingresos hospitalarios. La información acerca de los efectos de los antidepresivos sobre la incidencia de suicidio es insuficiente. En comparación a placebo, los antidepresivos reducen la recurrencia de episodios depresivos. No hay diferencias significativas entre los depresivos en relación con la adherencia al tratamiento. Los efectos adversos son las causas más comunes de abandono de la terapia. Los antidepresivos son económicamente diferenciados por sus mecanismos de acción, los cuales proporcionan diferentes efectos adversos y adhesión al tratamiento.

Cuando sea necesario, se sugiere el uso de antidepresivos, preferentemente aquellos medicamentos con mayor experiencia de uso y disponibilidad, tomando en cuenta el análisis del perfil del paciente cuanto a posibles efectos adversos.

## Referências Bibliográficas

1. Shapira B, Newman M, Lerer B. Serotonergic mechanisms in depression: clinical insights and biological correlates. *Isr J Med Sci.* 1994 Feb;30(2):162-7.

2. American Psychiatric Association (APA) (Página na Internet). Disponível em: <http://www.psych.org/>. Acesso em março de 2012.

3. Halverson JL, Bienenfeld D. Depression. *Medscape*, 2011. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/286759-overview#showall>.

4. Krishnan R. Epidemiology, pathogenesis, and neurobiology of depression. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

5. Duval F, Lebowitz BD, Macher JP. Treatments in depression. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(2):191-206.

6. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009 Mar;24(1):27-53.

7. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet.* 2009 Aug 22;374(9690):609-19.

8. Lyness JM. Clinical manifestations and diagnosis of depression. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

9. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Jurueña MF, Hetem LA. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;31(Supl I):S7-1

10. Donohue JM, Pincus HA. Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):7.

11. Sobocki P, Jönsson B, Angst J, Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ.* 2006;9(2):87.

12. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Service utilization and social morbidity associated with depressive

symptoms in the community. *JAMA.* 1992;267(11):1478-83.

13. World Health Organization (WHO). Mental health: depression (Página na Internet). Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/). Acesso em março de 2012.

14. Compton WM, Conway KP, Stinson FS, Grant BF. Changes in the prevalence of major depression and comorbid substance use disorders in the United States between 1991-1992 and 2001-2002. *Am J Psychiatry.* 2006;163(12):2141.

15. Andrade L, Caraveo-Anduaga JJ, Berglund P, Bijl RV, De Graaf R, Vollebergh W, Dragomirecka E, Kohn R, Keller M, Kessler RC, Kawakami N, Kiliç C, Offord D, Ustun TB, Wittchen HU. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2003;12(1):3-21.

16. Wiehe M, Fuchs SC, Moreira LB, Moraes RS, Pereira GM, Gus M, Fuchs FD. Absence of association between depression and hypertension: results of a prospectively designed population-based study. *J Hum Hypertens* 2006; 20:434-439.

17. Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Medina Mora ME, Ono Y, Ormel J, Pennell BE, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D, Kessler RC. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry.* 2009;66(7):785.

18. Silva MT. Prevalência auto-referida de depressão e uso de antidepressivos na população adulta do Distrito Federal (dados preliminares). Tese de Doutorado. Universidade de Brasília, 2012.

19. Wannmacher L. Depressão maior: da descoberta à solução? In: *Uso racio-*

nal de medicamentos: temas selecionados. Vol.1 No 5. Ano 2004.

20. Wannmacher L. Uso Racional de Antidepressivos. In: Uso Racional de Medicamentos: temas selecionados. No 9. Ano 2011.

21. Saiz Ruiz J, Montes Rodríguez JM. Pharmacological treatment of depression. *Rev Clin Esp.* 2005 May;205(5):233-40.

22. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em março de 2012.

23. Hirsch M, Birnbaum RJ. Tricyclic and tetracyclic drugs for treating depressed adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

24. Cohen LJ. Rational drug use in the treatment of depression. *Pharmacotherapy.* 1997 Jan-Feb;17(1):45-61.

25. Hirsch M, Birnbaum RJ. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for treating depressed Adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

26. Hirsch M, Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for treating depressed adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

27. Hirsch M, Birnbaum RJ. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) and other. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

28. Stoppe A. Abordagem clínica da depressão e da ansiedade. *J. Bras. Med.* 2006; 91(3):13-26

29. Fuente JR. Psicofármacos en medicina interna:antidepressivos. *Rev. Invest. Clin.(Méx)* 1983; 35(3):247-252.

30. Simon G. Effect of antidepressants on suicide risk in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

31. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Farmacoepidemiologia do SNGPC. v.2, n.2, 2011, 9p.

32. Katon W, Ciechanowski P, Roy-Byrne PP, Solomon D. Initial treatment of depression in adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

33. Cunha MF, Gandini RC. Adesão e Não-Adesão ao Tratamento Farmacológico para Depressão. *Psic.: Teor. e Pesq., Brasília, Jul-Set 2009, Vol. 25 n. 3, pp. 409-418.*

34. Rubenstein L, Chaney EF, Williams Jr J, Gerrity M. Collaborative Treatment for Depression. *Practice Matters.* 2004; 9(2):1-6.

35. Lebow J. Overview of psychotherapy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

36. Garber J, Clarke GN, Weersing VR, Beardslee WR, Brent DA, Gladstone TRG, et al. Prevention of Depression in At-Risk Adolescents. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2009; 301: 2215-2224.

37. Wolf NJ, Hopko DR. Psychosocial and pharmacological interventions for depressed adults in primary care: a critical review. *Clin Psychol Rev.* 2008 Jan;28(1):131-61.

38. Kellner C. Overview of electroconvulsive therapy (ECT) for adults. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

39. Kellner C. Indications for electroconvulsive therapy (ECT) in unipolar depression and its efficacy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012.

40. Sistema Único de Saúde (SUS). Conselho Nacional De Saúde. Comissão Organizadora da IV Conferência Nacional de Saúde Mental Intersetorial. Relatório Final da IV Conferência Nacional de Saúde Mental Intersetorial, 27 de junho a 1 de julho de 2010. Brasília: Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde, 2010, 210 p.

41. Payne NA, Prudic J. Electroconvulsive therapy: part II: a biopsychosocial perspective. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 369-390.

42. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:799-808.

43. Cipriani A, Barbui C, Butler R, Hatcher S, Geddes J. Depression in adults: drug and physical treatments. *Clin Evid (Online).* 2011 May 25;2011. pii: 1003.

44. Omori IM, Watanabe N, Nakagawa A e colaboradores Efficacy, tolerability and side-effect profile of fluvoxamine for major depression: meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology* 2009. 23(5): 539-550.

45. Stone M, Laughren T, Jones ML, Levenson M, Holland PC, Hughes A, Hammad TA, Temple R, Rochester G. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2009 Aug 11;339:b2880.

46. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Apr 14;(4):CD006117.

47. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; MAN-GA (Meta-Analysis of New Generation Antidepressants) Study Group. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2010 Jan;24(1):35-53.

48. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, Kreis J, Kaiser T, Becker T, Weinmann S. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, inclu-

ding unpublished data. *Acta Psychiatr Scand.* 2011 Apr;123(4):247-65.

49. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD006528.

50. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a

meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009. 259:172-185.

51. Machado M, Einarson TR. Comparison of SSRIs and SNRIs in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head randomized clinical trials. *J Clin Pharm Ther.* 2010 Apr;35(2):177-88.

52. Trkujla V. Is escitalopram really relevantly superior to citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Croat Med J.* 2010; 51:61-73.

53. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, Macgillivray S. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007954.

54. Machado M, Iskudjian M, Ruiz IA, Einarson TR. The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget-impact analyses. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(11):979-90.

## Em Destaque

### Novo layout do BRATS

O Núcleo Editorial do BRATS informa que, em atendimento às recomendações acerca da padronização das publicações do Grupo de Trabalho de Comunicação dos órgãos de saúde do governo federal, a partir desta edição, o BRATS será publicado em novo *layout*. Apesar do novo projeto gráfico, o Boletim continua o mesmo no compromisso com a disseminação de informações responsáveis sobre as tecnologias. Espera-se que os leitores aprovelem a inovação de formato e continuem assíduos na leitura desse importante instrumento para tomada de decisão em saúde.

### Ministério da Saúde institui Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde – REBRATS

No Brasil, as atividades em Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) iniciaram em grupos de pesquisa e instituições acadêmicas. Com o passar dos anos, essas atividades foram expandidas para diversas instituições envolvidas com a tomada de decisão sobre o uso de tecnologias em saúde. A expansão dessas atividades foi acompanhada por uma produção nacional com baixa padronização metodológica, elevada duplicidade de ações e mínima transferência de resultados para a formulação de políticas de saúde.

O Ministério da Saúde, por meio do Departamento de Ciência e Tecnologia

(DECIT), possui a atribuição de coordenar a formulação e a implementação de políticas, programas e ações de avaliação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS). Para isso, o DECIT estabeleceu uma parceria com instituições de ensino para a elaboração de cursos de mestrado profissional e especialização em gestão de tecnologias em saúde. Os cursos tiveram como público-alvo os profissionais de secretarias de saúde, de hospitais e de agências reguladoras do SUS. Essa estratégia de integração foi o embrião para a criação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), recentemente instituída pela Portaria MS/GM Nº 2.915, de 12 de Dezembro de 2011.

A REBRATS é constituída por uma rede de centros colaboradores e instituições de ensino e pesquisa no País, voltada à geração e à síntese de evidências científicas em ATS. Atualmente, a REBRATS é formada por 44 instituições-membro. Em síntese, a REBRATS tem a finalidade de incentivar a produção de estudos, padronizar metodologias, disseminar resultados e formar recursos humanos.

Mais informações estão disponíveis no endereço: [www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats).

### BRATS é objeto de artigo científico internacional

A primeira edição de 2012 do periódico *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, contou com a publicação do artigo: *Brazilian Health Technology Assessment Bulletin: Edi-*

*torial Process, Dissemination Strategies, Critical Appraisal, and Initial Impact.* O artigo é um dos produtos do mestrado profissional em gestão de tecnologias em saúde realizado no Centro Cochrane do Brasil da Universidade Federal de São Paulo.

O artigo teve como objetivo relatar a experiência brasileira na elaboração do BRATS. Para isso, foram relatados como o processo editorial, seu formato de apresentação e a estratégia de disseminação. Paralelamente, as publicações de 1 a 14 do BRATS foram avaliadas criticamente e o uso do boletim como fonte de informação foi sistematizado para estimar seu impacto.

Em geral, as edições do BRATS não apresentaram nenhuma limitação que comprometa sua generalização ao contexto brasileiro. Apesar de o boletim ser usado poucas vezes como fonte de informação, seu impacto intangível é muito difícil de ser mensurado. O desenvolvimento do BRATS, aliado a outras atividades de ATS no Brasil, fortalece a cultura de uso de evidência científica na tomada de decisão, o que pode ser notado nos conceitos e linguagens usadas em deliberações políticas.

Mais informações estão disponíveis no endereço:

<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&id=8478169>

- Glossário
- Declaração de potenciais conflitos de interesse

## Expediente

### Coordenação

Marcus Tolentino Silva

### Redação

Aline Silveira Silva  
Dayane Gabriele Alves Silveira  
Gabriela Vilela de Brito  
Júlia Souza Vidal  
Marcus Tolentino Silva  
Nashira Campos Vieira

### Colaboradores

Alfonso J. Rodriguez-Morales  
Percy Mayta-Tristán  
Taís Freire Galvão

### Núcleo Editorial

Gabrielle Cunha Barbosa  
Cavalcanti e Cysne Troncoso  
Clarice Alegre Petramale  
Martha Regina de Oliveira  
Flávia Tavares Silva Elias

### Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritski  
Alexandre Lemgruber Portugal  
d'Oliveira  
Andrès Pichon-Riviere  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giácómo Balbinotto Neto

Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Margareth Crisóstomo Portela  
Marisa da Silva Santos  
Maria Eduarda Puga  
Otávio Berwanger  
Ronir Raggio Luiz  
Rosimary Terezinha de Almeida  
Sebastião Loureiro  
Suzana Alves  
Thais Queluz

### Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Divulgação e  
Comunicação Institucional da Anvisa

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: [brats@anvisa.gov.br](mailto:brats@anvisa.gov.br)

Conheçam os estudos da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Acesse [www.saude.gov.br/rebrats](http://www.saude.gov.br/rebrats)

## GLOSSÁRIO

**Acurácia:** proximidade entre o valor obtido experimentalmente e o valor verdadeiro na medição de uma grandeza física<sup>1</sup>.

**Ensaio clínico randomizado:** é o delineamento experimental com maior poder para estabelecer relação de causa-efeito, sendo utilizado pela Farmacologia Clínica para determinar eficácia e benefício de tratamentos. No ensaio clínico randomizado, os participantes são alocados aleatoriamente para grupo intervenção (que recebe o fator em estudo) ou grupo controle, que pode receber substância desprovida de efeito intrínseco (placebo) ou tratamento convencional<sup>2</sup>.

**Entrevista motivacional:** é um tipo de psicoterapia usada nos cuidados primários e cuidados de saúde mental para encorajar os pacientes a mudar os comportamentos desajustados. Utilizada em caso de abuso de drogas, necessidade de mudanças de estilo de vida (obesos, fumantes, etc) e para encorajar aderência a tratamentos médicos complexos<sup>3</sup>.

**Hipotensão ortostática:** queda significativa da pressão arterial após assumir a posição de pé. A hipotensão ortostática é um achado e é definida como redução de 20 mmHg na pressão sistólica, ou de 10 mmHg na pressão diastólica, 3 minutos depois que a pessoa deitada (de costas) ficou em pé. Entre os sintomas geralmente estão vertigem, vista embaçada e síncope<sup>4</sup>.

**Intervalo de confiança 95%:** corresponde ao intervalo de valores possíveis de ocorrerem na população, situados em torno da média calculada para a

amostra, com um grau de confiança de 95%<sup>3</sup>.

**Modelo de análise por efeitos fixos:** o modelo de efeitos fixos pretende controlar os efeitos das variáveis omitidas que variam entre indivíduos e permanecem constantes ao longo do tempo. Para isto, supõe que o intercepto varia de um indivíduo para o outro, mas é constante ao longo do tempo; ao passo que os parâmetros resposta são constantes para todos os indivíduos e em todos os períodos de tempo<sup>5</sup>.

**Modelo de análise por efeitos aleatórios:** o modelo de efeitos variáveis possui as mesmas suposições do modelo de efeitos fixos, isto é, o intercepto varia de um indivíduo para o outro, mas não ao longo do tempo, e os parâmetros resposta são constantes para todos os indivíduos e em todos os períodos de tempo. A diferença entre os dois modelos refere-se ao tratamento do intercepto<sup>5</sup>.

**Priapismo:** ereção prolongada e dolorosa que pode durar horas, e não está associada com atividade sexual. Observado em pacientes com anemia falciforme, malignidade avançada, trauma espinhal e certos tratamentos com medicamentos<sup>4</sup>.

**Psicoterapia cognitiva e comportamental:** forma de psicoterapia baseada na interpretação das situações (estrutura cognitiva das experiências) que determinam o modo como um indivíduo se sente e se comporta. É baseada na premissa de que a cognição, o processo de aquisição do conhecimento e de formação de crenças, é primariamente determinada pelo humor e o comportamento. A terapia utiliza técnicas comportamentais e verbais para identificar e corrigir pensamentos negativos que estão na raiz dos comportamentos aberrantes<sup>4</sup>.

**Psicoterapia psicodinâmica:** baseia-se na ideia de que experiências da infância,

passando por conflitos não resolvidos e os relacionamentos anteriores influenciam significativamente a situação atual do indivíduo. Relacionamentos adultos devem ser entendidos como um subproduto de padrões inconscientes que começam na infância. Esta psicoterapia revela padrões inconscientes das relações interpessoais, conflitos e desejos com o objetivo de melhor funcionamento<sup>3</sup>.

**Psicoterapia interpessoal:** centra-se na vida interpessoal do indivíduo em quatro áreas-problema: tristeza por perda, disputas interpessoais, transições de papéis e déficits de habilidades interpessoais<sup>3</sup>.

**Razão das Chances, Razão de Odds, Risco Relativo Estimado, Razão de Produtos Cruzados, Odds Ratio (OR):** é a medida de associação dos estudos de casos e controles. Avalia a chance de exposição entre os casos comparativamente à chance de exposição entre os controles. Se a frequência de exposição for maior entre os casos, o resultado excederá a 1, indicando risco. Valores inferiores a 1 indicam proteção<sup>2</sup>.

**Revisão sistemática:** revisão de um tema a partir de uma pergunta claramente formulada que usa métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e coletar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão<sup>6</sup>.

**Risco Relativo (RR):** é a medida de associação utilizada nos estudos de coorte. Corresponde à comparação das incidências do evento observado em indivíduos expostos e não expostos. Calcula-se a magnitude do risco relativo por meio da fórmula:  $(IE+ / IE-)$ , em que  $IE+$  significa incidência de desfecho nos expostos e  $IE-$  incidência de desfecho nos não expostos. Esta medida de associação também é usada nos estudos de intervenção. Os fatores envolvidos no desenvolvimento de uma doença são identificados por risco

1 Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. 1ª edição. Editora Objetiva. 2009.

2 Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica. Fundamentos da Terapêutica Racional, 2010

3 Lebow J. Overview of psychotherapy. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012

4 Biblioteca Virtual em saúde. DeCS - Descritores em Ciências da Saúde. Disponível em: <http://www.bireme.br>. Acesso em 11/03/2012

5 Duarte P.C., Lamounier W.M., Takamatsu R.T. Modelos econométricos para dados em painel: aspectos teóricos e exemplos de aplicação à pesquisa em contabilidade e finanças. <http://www.congressosusp.fipecafi.org/artigos72007/523.pdf>

6 Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 3 edição revisada e atualizada. Brasília-DF. 2011.



relativo superior a 1. Se for inferior a 1, o fator em estudo é, de fato, protetor para a doença em questão<sup>2</sup>.

**Síncope:** perda transitória da consciência e do tônus postural, causada por diminuição do fluxo sanguíneo ao cérebro. A pré-síncope refere-se à sensação de cabeça leve e perda da força que precede um evento de síncope, ou acompanha uma síncope incompleta<sup>4</sup>.

**Síndrome serotoninérgica:** é uma reação adversa com potencial risco de vida que resulta do uso de medicamentos, auto-envenenamento ou interações medicamentosas inadvertidas. Três características da síndrome são críticas para uma compreensão da desordem. Primeiro, a síndrome não é uma reação idiopática, é uma consequência previsível de um excesso de agonismo serotoninérgico no sistema nervoso central (SNC) e nos receptores serotoninérgicos periféricos. Em segundo lugar, a serotonina em excesso produz um espectro de achados clínicos. Em terceiro lugar, as manifestações clínicas tanto podem ser quase imperceptíveis como podem ser letais. A síndrome

serotoninérgica é muitas vezes descrita como uma tríade clínica que inclui mudanças no status mental, hiperatividade autonômica e anormalidades neuromusculares, mas nem todos estes achados estão presentes em todos os pacientes com o transtorno. Os sinais do excesso de serotonina vão desde de tremor e diarreia, em casos leves, a delírio, rigidez neuromuscular e hipertermia nos casos onde há risco de vida<sup>7</sup>.

**Sintomas psicóticos** (transtornos psicóticos, psicose): transtornos em que há uma perda dos limites do ego e um prejuízo acentuado do teste da realidade, com delírios ou alucinações proeminentes<sup>4</sup>.

**Sintomas catatônicos** (catatonia): transtorno neuropsiquiátrico caracterizado por uma ou mais das seguintes características essenciais: imobilidade, mutismo, negativismo (recusa passiva ou ativa em obedecer a comandos), manias, estereotípias, posturas atípicas,

caretas, excitação, ecolalia, ecopraxia, rigidez muscular e estupor. Algumas vezes, tais manifestações se acompanham de explosões violentas, pânico ou alucinações. Esta afecção pode estar associada a enfermidades psiquiátricas (ex., esquizofrenia, transtornos do humor) ou transtornos orgânicos (síndrome maligna neuroléptica, encefalite etc)<sup>4</sup>.

**Sono REM** (do inglês *rapid eye movement*): fase do sono caracterizada por movimentos rápidos do olho e eletroencefalograma de padrão rápido e baixa voltagem. É geralmente associada aos sonhos<sup>4</sup>.

**Transtorno depressivo maior (TDM):** depressão importante que surge no período de involução e que se caracteriza por alucinações, delírios, paranóia e agitação<sup>4</sup>.

**Xerostomia:** corresponde à diminuição do fluxo salivar; sinônimo para hipossalivação, secura da boca, assialia<sup>4</sup>.

7 Boyer E.W., Shannon M. The Serotonin Syndrome. N Engl J Med 352;1112-1120, 2005

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE <sup>1</sup>  Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS): antidepressivos no transtorno depressivo maior em adultos.	Equipe responsável pela redação do texto	Aline Silveira Silva	Dayane Gabriele Alves Silveira	Gabriela Vilela de Brito	Júlia Souza Vidal	Marcus Tolentino Silva	Nashira Campos Vieira
1 – Nos últimos cinco anos você recebeu os suportes financeiros, abaixo listados, de alguma instituição ou organização que possa, de alguma forma, se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelo conteúdo do BRATS?							
a) Reembolso por comparecimento a simpósio?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
b) Honorários por apresentação, conferência ou palestra?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
c) Honorários para organizar atividade de ensino?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
d) Financiamento para realização de pesquisa?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
e) Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
f) Honorários para consultoria?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
2 - Durante os últimos cinco anos você prestou serviços a uma instituição ou organização que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
3 - Você possui apólices ou ações em uma instituição que possa de alguma forma se beneficiar ou ser financeiramente prejudicada pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
4 - Você atuou como perito judicial sobre o assunto do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
5 - Você tem algum interesse financeiro conflitante?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
6 - Você possui um relacionamento íntimo ou uma forte antipatia por uma pessoa cujos interesses possam ser afetados pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
7 - Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados pelo conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
9 - Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento dos tomadores de decisão na aplicabilidade do conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não
10 - Você participa de partido político, organização não-governamental ou outro grupo de interesse que possa influenciar o conteúdo do BRATS?		Não	Não	Não	Não	Não	Não

<sup>1</sup> Adaptado do modelo disponível em: [http://www.cnpq.br/editais/ct/2009/docs/067\\_anexo1.doc](http://www.cnpq.br/editais/ct/2009/docs/067_anexo1.doc)

## ANEXO 1

## Estratégia de busca

Base de dados, data da busca	Termos e limites utilizados	Resultados	Selecionados e disponíveis para leitura completa
Clinical Evidence, 11/01/2012	“depression”	473	1
CRD, 11/01/2012	(“depressive disorder” and “therapy”) Limites: publicados de 2010 a 2012	63	4
Medline, 11/01/2012	(“depressive disorder” and “therapy”) <b>Limites:</b> Revisões sistemáticas publicadas nos últimos 3 anos, em inglês, envolvendo humanos adultos de 19 a 44 anos	111	4
Tripdatabase, 12/01/2012	(“depressive disorder” and “therapy”) Limites: Revisões sistemáticas publicadas de 2009 a 2012	135	0
LILACS, 26/03/2012	(“depressive disorder” and “therapy”) Limites: Revisões sistemáticas	1	0
Biblioteca Cochrane, 26/03/2012	(“depressive disorder” and “therapy”) Limites: Revisões sistemáticas novas	41	2

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E DESFECHOS CONSIDERADOS NOS ESTUDOS SELECIONADOS<sup>1</sup>

ESTUDO	BAUER, 2009	CIPRIANI, 2009	OMORI, 2009	STONE, 2009	CIPRIANI, 2010	MACHADO, 2010	TRKUJLA, 2010	WATANABE, 2010	SCHUELER, 2011	BRUCE, 2012	WATANABE, 2012
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Não	Não	Sim	Não se Aplica	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim

## DESFECHOS CONSIDERADOS

1) Foi avaliado o desfecho qualidade de vida?	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Sim
2) Foi avaliado o desfecho admissão hospitalar?	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
3) Foi avaliado desfecho relacionado a suicídio?	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim

1 De acordo com as Diretrizes para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde: disponível em: [http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/diretrizes\\_PTC\\_3edicao.pdf](http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/diretrizes_PTC_3edicao.pdf)

ESTUDO	BAUER, 2009	CIPRIANI, 2009	OMORI, 2009	STONE, 2009	CIPRIANI, 2010	MACHADO, 2010	TRKUJLA, 2010	WATANABE, 2010	SCHUELER, 2011	BRUCE, 2012	WATANABE, 2012
4) Foi avaliado o desfecho reincidência?	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
5) Foi avaliado o desfecho taxa de abandono por qualquer causa?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
6) Foi avaliado o desfecho taxa de abandono por ineficácia?	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não
7) Foi avaliado o desfecho taxa de abandono por eventos adversos?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
8) Foi considerada incidência de eventos adversos?	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim

## CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO e TAMANHO (N)	TEMPO DE SEGUIMENTO
Bauer, 2009	RS com metanálise de 63 ECR	Pacientes com diagnóstico de depressão maior. N indeterminado.	Entre 14 e 1095 dias
Cipriani, 2009	Sinopse baseada em evidência de 88 RS, ERC ou estudos observacionais	Pacientes com depressão leve a moderada e grave, também foram incluídos pacientes resistentes ao tratamento. N = 14481.	Indeterminado
Omori, 2009	Metanálise, 53 ECR	Pacientes adultos e com tratamento da fase aguda da depressão maior. N indeterminado.	2 a 10 semanas
Stone, 2009	Metanálise de 372 ECR	Pacientes com indicações para tratamento de depressão maior, outra depressão, outros transtornos psiquiátricos e não-psiquiátricos. N = 99231.	Indeterminado
Cipriani, 2010	RS de 59 ECR	9303 pacientes foram avaliados quanto à eficácia e 9950 foram avaliados quanto à aceitabilidade do tratamento. Pacientes com diagnóstico de depressão maior e moderada a grave. N = 19253.	Entre 1 a 4 semanas ou 16 a 24 semanas
Machado, 2010	RS de 15 ECR	Pacientes com diagnóstico de depressão maior. N = 3094.	8 a 12 semanas
Trkujla, 2010	Metanálise de 7 ECR	Pacientes adultos principalmente jovens e saudáveis com diagnóstico de depressão maior livre de outra psicopatologia. N indeterminado.	4 a 24 semanas
Watanabe, 2010	RS com metanálise de 25 ECR	Pacientes adultos diagnosticados com depressão maior unipolar. N = 4842.	5 a 24 semanas
Schueler, 2011	RS com metanálise de 80 ECR	Participantes adultos com depressão maior. N = 18180.	Indeterminado
Bruce, 2012	RS com metanálise de 14 ECR	Pacientes adultos com até 65 anos diagnosticados com depressão. N indeterminado.	6 a 8 semanas
Watanabe, 2012	RS com metanálise de 29 ECR	Pacientes adultos com diagnóstico de depressão maior. N = 4974	2 a 24 semanas

## ANEXO II

TABELA 1: DESFECHO QUALIDADE DE VIDA

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES						
Qualidade de vida	<b>Cipriani, 2009</b>	IMAO vs outros	antidepressivos vs placebo	ISRS vs ISRS	ISRS vs outros	ADT vs ADT	ADT vs outros	venlafaxina vs outros
		Sem evidência de resultados						
	<b>Cipriani, 2010</b>	sertralina vs ADT	sertralina vs maprotilina	sertralina vs ISRS	sertralina vs novos antidepressivos			
		Sem evidência de resultados						
	<b>Schueler, 2011</b>	duloxetina vs venlafaxina	duloxetina vs placebo	duloxetina vs outros				
	Sem evidência de resultados							
	<b>Watanabe, 2012</b>	mirtazapina vs ADT	mirtazapina vs sertralina	mirtazapina vs venlafaxina	mirtazapina vs trazodona			
	Sem evidência de resultados							

TABELA 2: DESFECHO ADMISSÃO HOSPITALAR

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES						
Admissão Hospitalar	<b>Cipriani, 2009</b>	IMAO vs outros	antidepressivos vs placebo	ISRS vs ISRS	ISRS vs outros	ADT vs ADT	ADT vs outros	venlafaxina vs outros
	Sem evidência de resultados							

## RESULTADOS RELACIONADOS A SUICÍDIO

- Seis pessoas em uso contínuo de antidepressivos cometeram suicídio (5/767 com maprotilina e 1/185 com sertralina) comparadas com uma pessoa em uso de placebo (Cipriani 2009).
- Quatro estudos registraram casos de suicídio (três eventos entre pacientes que receberam fluvoxamina e um entre aqueles que receberam controle ativo). Tentativa ou tendência de suicídio foram relatadas em apenas sete estudos, com nove eventos entre os pacientes que receberam fluvoxamina e sete entre aqueles que receberam outros antidepressivos (Omori 2009).
- Dois pacientes randomizados para imipramina (2/48) cometeram suicídio e um que recebeu amitriptilina (1/94) tentou suicídio (Cipriani 2010)
- Quatro pacientes que receberam sertralina (2/142 e 2/122) e dois que receberam fluoxetina (1/44 e 1/82) tentaram suicídio. No entanto, nenhum efetivamente cometeu suicídio (Cipriani 2010)
- Um paciente desenvolveu tendência suicida com bupropiona (1/122). Dois pacientes que tomaram mirtazapina (2/176) e um paciente que usou bupropiona (1/120) tentaram suicídio. Porém, nenhum paciente cometeu suicídio (Cipriani 2010)
- De 937 pacientes tratados com mirtazapina, um cometeu suicídio, 12 realizaram tentativa de suicídio e um se auto-lesionou (Watanabe 2010).



TABELA 3: DESFECHOS RELACIONADOS A SUICÍDIO

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES						
Relacionados a Suicídio	<b>Cipriani, 2009</b>	fluoxetina vs placebo	sertralina vs placebo	citalopram vs placebo	escitalopram vs placebo			
		OR = 0,71 (IC 95% 0,52 – 0,99)	OR = 0,51 (IC 95% 0,29 – 0,91)	OR = 2,11 (IC 95% 0,90 – 4,94)	OR = 2,44 (IC 95% 0,90 – 6,63)			
	<b>Omori, 2009</b>	fluvoxamina vs ADT	fluvoxamina vs heterocíclicos	fluvoxamina vs ISRS	fluvoxamina vs IRSN	fluvoxamina vs mirtazapina		
	Resultados sem significância estatística							
	<b>Stone, 2009</b>	citalopram vs placebo	escitalopram vs placebo	fluoxetina vs placebo	fluvoxamina vs placebo	paroxetina vs placebo	sertralina vs placebo	duloxetina vs placebo
		OR = 2,11 (IC 95% 0,90 – 4,94)	OR = 2,44 (IC 95% 0,52 – 0,99)	OR = 0,71 (IC 95% 0,90 – 6,63)	OR = 1,25 (IC 95% 0,66 – 2,39)	OR = 0,93 (IC 95% 0,62 – 1,42)	OR = 0,51 (IC 95% 0,29 – 0,91)	OR = 0,88 (IC 95% 0,47 – 1,63)
		venlafaxina vs placebo	bupropiona vs placebo	mirtazapina vs placebo	amitriptilina vs placebo	clomipramina vs placebo	imipramina vs placebo	trazodona vs placebo
	Resultados sem significância estatística							
		ADT vs placebo						
		OR = 0,85 (IC 95% 0,67 – 1,07)						
	<b>Cipriani, 2010</b>	sertralina vs ADT	sertralina vs maprotilina	sertralina vs ISRS <sup>1</sup>	sertralina vs novos antidepressivos <sup>2</sup>			
	Resultados sem significância estatística							
	<b>Watanabe, 2010</b>	mirtazapina vs ADT	mirtazapina vs ISRS	mirtazapina vs IRSN	mirtazapina vs trazodona			
	Resultados sem significância estatística							
	<b>Schueler, 2011</b>	duloxetina vs venlafaxina	duloxetina vs placebo	duloxetina vs outros				
Resultados sem significância estatística								

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES						
	<b>Watanabe, 2012</b>	mirtazapina vs ADT	mirtazapina vs sertralina	mirtazapina vs venlafaxina	mirtazapina vs trazodona	mirtazapina vs trazodona		
		OR = 1,77 (IC 95% 0,47 – 6,58) tentativa de suicídio	OR = 4,89 (IC 95% 0,23 – 102,51) tentativa de suicídio	OR = 0,33 (IC 95% 0,01 – 8,31) completou suicídio	OR = 3,03 (IC 95% 0,12 – 75,28) completou suicídio	OR = 2,02 (IC 95% 0,18 – 22,65) tentativa de suicídio		

<sup>1</sup>Citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina.

<sup>2</sup>Novos Antidepressivos (bupropiona, nefazodona, trazodona e venlafaxina)

TABELA 4: DESFECHO REINCIDÊNCIA

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES					
Reincidência	<b>Bauer, 2009</b>	venlafaxina x placebo	venlafaxina x placebo				
		OR = 0,36 (IC 95% 0,03 – 3,48)	NNT = 5 (IC 95% 4 – 10)				
	<b>Cipriani, 2009</b>	antidepressivos vs placebo <sup>3</sup>	ISRS vs placebo	ADT vs placebo	antidepressivos 2ª geração vs placebo <sup>4</sup>	antidepressivos 2ª geração vs placebo <sup>5</sup>	venlafaxina vs placebo
		OR = 0,30 (IC 95% 0,22 – 0,38)	OR = 0,24 (IC 95% 0,20 – 0,29)	OR = 0,29 (IC 95% 0,23 – 0,38)	RR = 0,54 (IC 95% 0,46 – 0,62)	RR = 0,56 (IC 95% 0,48 – 0,66)	OR = 0,36 (IC 95% 0,03 – 3,48)
	<b>Schueler, 2011</b>	duloxetina vs venlafaxina	duloxetina vs placebo	duloxetina vs outros			
	Sem evidência de resultados						

<sup>3</sup>Novos antidepressivos (bupropiona, mirtazapina, nefazodona, trazodona e venlafaxina).

<sup>4</sup>Antidepressivos 2ª geração: bupropiona, citalopram, escitalopram, fluoxetina, mirtazapina, nefazodona, sertralina, e venlafaxina.

<sup>5</sup>Antidepressivos 2ª geração: citalopram, escitalopram, fluoxetina, nefazodona, paroxetina, sertralina, e venlafaxina.

TABELA 5: DESFECHO TAXA DE ABANDONO POR QUALQUER CAUSA

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES					
Taxa de abandono por qualquer causa	Bauer, 2009	venlafaxina vs ISRS	venlafaxina vs ADT	venlafaxina vs outros <sup>6</sup>			
		OR = 1,06 (IC 95% 0,95 – 1,19)	OR = 0,77 (IC 95% 0,65 – 0,90)	OR = 0,85 (IC 95% 0,74 – 0,97)			
	Cipriani, 2009	ISRS vs placebo	ISRS vs ADT	venlafaxina vs ISRS			
		OR = 0,72 (IC 95% 0,44 – 1,17)	OR = 0,84 (IC 95% 0,75 – 0,95)	OR = 1,06 (IC 95% 0,95 – 1,19)			
	Omori, 2009	fluvoxamina vs ADT	fluvoxamina vs heterocíclicos	fluvoxamina vs ISRS	fluvoxamina vs IRSN	fluvoxamina vs novos antidepressivos <sup>7</sup>	
		RR = 0,99 (IC 95% 0,87 – 1,12)	RR = 0,67 (IC 95% 0,33 – 1,35)	RR = 1,20 (IC 95% 0,96 – 1,51)	RR = 1,04 (IC 95% 0,71 – 1,54)	RR = 1,00 (IC 95% 0,74 – 1,35)	
	Cipriani, 2010	sertralina vs ADT	sertralina vs imipramina	sertralina vs maprotilina	sertralina vs mirtazapina	sertralina vs bupropiona	sertralina vs outros ISRS <sup>1</sup>
		OR = 0,62 (IC 95% 0,40 – 0,96)	OR = 0,62 (IC 95% 0,40 – 0,96)	Sem evidência de resultados	OR = 0,68 (IC 95% 0,47 – 0,99)	OR = 1,42 (IC 95% 1,02 – 1,99)	OR = 0,28 (IC 95% 0,08 – 0,96)
	Machado, 2010	IRSN vs ISRS					
		Risk Difference = 0,026 (IC 95% -0,004 a -0,056)					
	Trkujla, 2010	citalopram vs escitalopram					
		RR = 0,865 (IC 95% 0,557 – 1,345)					
	Bruce, 2012	ADT vs placebo	ISRS vs placebo				
		RR = 1,02 (IC 95% 0,84 – 1,24)	RR = 1,02 (IC 95% 0,72 – 1,44)				
	Watanabe, 2012	mirtazapina vs ADT	mirtazapina vs ISRS	mirtazapina vs venlafaxina	mirtazapina vs trazodona		
		0.83 [0.63, 1.10]	1.26 [0.85, 1.86]	OR 0.65, 95% CI 0.43 to 0.99, P = 0.04	0.90 [0.47, 1.72]		

<sup>6</sup>Outros: bupropiona, mirtazapina, moclobemida, reboxetina e trazodona.<sup>7</sup>Novos Antidepressivos como mirtazapina e moclobemida, sulpirida.

TABELA 6: DESFECHO TAXA DE ABANDONO POR INEFICÁCIA

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES			
Taxa de Abandono por Ineficácia	<b>Bauer, 2009</b>	venlafaxina vs ISRS	venlafaxina vs ADT	venlafaxina vs outros <sup>8</sup>	
		OR = 0,70 (IC 95% 0,55 – 0,90)	OR = 1,07 (IC 95% 0,78 – 1,47)	OR = 0,91 (IC 95% 0,75 – 1,10)	
	<b>Cipriani, 2010</b>	sertralina vs ADT	sertralina vs outros ISRS <sup>1</sup>	sertralina vs novos antidepressivos <sup>9</sup>	sertralina versus maprotilina
		Não houve diferença estatística entre a intervenção e o comparador	Sem evidência de resultados	Não houve diferença estatística entre a intervenção e o comparador	Sem evidência de resultados
	<b>Machado, 2010</b>	IRSN vs ISRS			
		RD = -0,004 (IC 95% -0,021 a 0,014)			
	Trkujla, 2010	citalopram vs escitalopram			
		RR = 0,582 (IC 95% 0,201 – 1,681)			
	<b>Bruce, 2012</b>	ADT vs placebo	ISRS vs placebo		
		RR = 0,40 (IC 95% 0,27 – 0,58)	RR = 0,51 (IC 95% 0,34 – 0,78)		

Observações:

<sup>8</sup> Outros Antidepressivos para pacientes resistentes.<sup>9</sup> Novos Antidepressivos (bupropiona, nefazodona, trazodona e venlafaxina).

TABELA 7: DESFECHO TAXA DE ABANDONO POR EVENTOS ADVERSOS

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES							
Taxa de abandono por eventos adversos	<b>Bauer, 2009</b>	venlafaxina vs ISRS	venlafaxina vs ADT	venlafaxina vs outros <sup>6</sup>					
		OR = 1,45 (IC 95% 1,23 – 1,70)	OR = 0,76 (IC 95% 0,61 – 0,94)	OR = 1,66 (IC 95% 1,34 – 2,08)					
	<b>Cipriani, 2009</b>	ADT vs placebo	ISRS vs placebo	fluoxetina vs amitriptilina	fluoxetina vs imipramina	ISRS VS amitriptilina	venlafaxina vs ADT		
		RR = 2,35 (IC 95% 1,59 – 3,46) e RR = 4,02 (IC 95% 3,46 – 4,67)	RR = 2,01 (IC 95% 1,10 – 3,70) e RR = 2,45 (IC 95% 2,08 – 2,89)	OR = 0,64 (IC 95% 0,47 – 0,85)	OR = 0,79 (IC 95% 0,63 – 0,99)	OR = 0,84, (IC 95% 0,75 – 0,95)	OR = 0,76 (IC 95% 0,61 – 0,94)		
		venlafaxina vs ISRS	venlafaxina vs ISRS						
		OR = 1,45 (IC 95% 1,23 – 1,70)	RR = 1,34, (IC 95% 1,12 – 1,61)						
	<b>Omori, 2009</b>	fluvoxamina vs ADT	fluvoxamina vs heterocíclicos	fluvoxamina vs ISRS	fluvoxamina vs IRSN	fluvoxamina vs novos antidepressivos <sup>5</sup>			
		RR = 0,82 (IC 95% 0,66 – 1,03)	RR = 0,84 (IC 95% 0,39 – 1,81)	RR = 1,17 (IC 95% 0,66 – 2,06)	RR = 2,18 (IC 95% 0,67 – 7,11)	RR = 0,89 (IC 95% 0,54 – 1,40)			
	<b>Cipriani, 2010</b>	sertralina vs ADT	sertralina vs amitriptilina	sertralina vs maprotilina	sertralina vs outros ISRS <sup>1</sup>	sertralina vs paroxetina	sertralina vs mirtazapina	sertralina vs venlafaxina	

DESFECHO	ESTUDOS	RESULTADOS DAS COMPARAÇÕES							
Taxa de abandono por eventos adversos		Não houve diferença estatística entre a intervenção e o comparador	OR = 0,74 (IC 95% 0,55 – 1,01)	Sem evidência de resultados	Não houve diferença estatística entre a intervenção e o comparador	OR = 0,28 (IC 95% 0,08 – 0,96)	OR = 0,35 (IC 95% 0,17 – 0,74)	OR = 0,33 (IC 95% 0,17 – 0,64)	
	<b>Machado, 2010</b>	IRSN vs ISRS							
		RD = 0,032 (IC 95% 0,015 – 0,049)							
	<b>Trkujla, 2010</b>	citalopram vs escitalopram							
		RR = 0,956 (IC 95% 0,622 – 1,468)							
	<b>Schueler, 2011</b>	duloxetina vs venlafaxina	duloxetina vs placebo	duloxetina vs ISRS	venlafaxina vs ISRS	venlafaxina vs ADT	venlafaxina vs placebo		
		OR = 1,79 (IC 95% 1,16 – 2,78)	OR = 2,22 (IC 95% 1,55 – 3,19)	OR = 1,53 (IC 95% 1,10 – 2,13)	OR = 1,38 (IC 95% 1,15 – 1,66)	OR = 0,97 (IC 95% 0,67 – 1,41)	OR = 2,47 (IC 95% 1,81 – 3,37)		
	<b>Bruce, 2012</b>	ADT vs placebo	ISRS vs placebo						
		RR = 2,14 (IC 95% 1,41 – 3,26)	RR = 2,05 (IC 95% 1,11 – 3,75)						
	<b>Watanabe, 2012</b>	mirtazapina vs ADT	mirtazapina vs ISRS	mirtazapina vs venlafaxina	mirtazapina vs trazodona				
	0.65 [0.41, 1.03]	1.26 [0.85, 1.86]	0.55 [0.24, 1.24]	0.61 [0.25, 1.51]					

## ANEXO III

Com relação aos ISRS, Cipriani e colaboradores (2009) apresentaram a incidência média dos eventos adversos mais frequentes entre os medicamentos da classe, conforme abaixo.

TABELA 8: INCIDÊNCIA MÉDIA DOS EVENTOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES

EA	Diarréia	Dor de cabeça	Insônia	Náusea	Tontura
ISRS					
Citalopram	6,8 (IC 95% 1,8 – 11,8)	5 (IC 95% 0 – 24,1)	6,4 (IC 95% 1,6 – 11,2)	11,9 (IC 95% 0 – 24,8)	NT
Escitalopram	8,9 (IC 95% 1,6 – 16,1)	14,1 (IC 95% 0 – 29,9)	8,7 (IC 95% 1,3 – 16,2)	14,8 (IC 95% 6,1 – 23,5)	NT
Fluoxetina	11,7 (IC 95% 6,8 – 16,6)	16,6 (IC 95% 10,2 – 23,0)	13,7 (IC 95% 10,0 – 17,4)	18,6 (IC 95% 15,1 – 22,1)	7,2 (IC 95% 4,3 – 10,0)
Fluvoxamina	NT	14,5 (IC95% 0 – 41,5)	NT	22,2 (IC95% 0 – 46,8)	NT
Paroxetina	9,2 (IC 95% 5,6 – 12,9)	21,2 (IC 95% 11,1 – 31,3)	14,3 (IC 95% 8,6 – 20,1)	18,3 (IC 95% 11,1 – 25,6)	10,6 (IC 95% 7,5 – 13,7)
Sertralina	15,4 (IC 95% 10,2 – 20,6)	20,2 (IC 95% 12,8 – 27,6)	15,0 (IC 95% 8,7 – 21,3)	19,5 (IC 95% 14,4 – 24,6)	7,5 (IC 95% 4,6 – 10,4)

TABELA 9A: RESULTADOS DO DESFECHO INCIDÊNCIA DE EVENTO ADVERSO

DESFECHOS	COMPARAÇÕES de Cipriani, 2009				COMPARAÇÕES de Omori, 2009			
	ADT vc placebo	ISRS vs placebo	ADT vs fluoxetina	fluoxetina vs todos os outros	fluvoxamina vs paroxetina	fluvoxamina vs ADT	fluvoxamina vs maprotilina	fluvoxamina vs mirtazapina
Agitação / Ansiedade			2					2
Aumento da salivação								
Anorexia / Perda de peso			2	1		1		
Alteração visual			1					
Boca Seca	1	1	1			2	2	
Constipação	1		1	2		2		
Diarréia								
Disfunção sexual		1						
Diurese Noturna								
Dor de Cabeça								
Fadiga								
Flatulência								
Ganho de peso ou Aumento do apetite			1					
Hipotensão / Bradicardia						2		



DESFECHOS	COMPARAÇÕES de Cipriani, 2009				COMPARAÇÕES de Omori, 2009			
	ADT vc placebo	ISRS vs placebo	ADT vs fluoxetina	fluoxetina vs todos os outros	fluvoxamina vs paroxetina	fluvoxamina vs ADT	fluvoxamina vs maprotilina	fluvoxamina vs mirtazapina
Hipertensão ou Taquicardia								
Insônia		1	2					
Náusea			2	1		1		1
Sedação			1					
Sonolência								2
Sudorese		1		1	2			
Tremor						2		
Tontura	1		1			2		
Pelo menos um EA	1	1						

## LEGENDA:

- 2 Menor incidência do evento com o uso da Intervenção
- 1 Menor incidência do evento com o uso do Comparador
- 1 Menor incidência do evento com o uso da Paroxetina
- 1 Menor incidência do evento com o uso da Fluvoxamina
- 0 Sem diferença entre a Intervenção e o Comparador

TABELA 9B: RESULTADOS DO DESFECHO INCIDÊNCIA DE EVENTO ADVERSO

DESFECHOS	COMPARAÇÕES de Cipriani, 2010				COMPARAÇÕES de Watanabe, 2010				
	Sertralina vs Bupropiona	Sertralina vs Maprotilina	Sertralina vs Mirtazapina	Sertralina vs Nefazodone	Sertralina vs Venlafaxina	Mirtazapina vs ADT	Mirtazapina vs ISRS	Mirtazapina vs Venlafaxina (IRSN)	Mirtazapina vs Trazodona
Agitação / Ansiedade			<b>2</b>			0	0	0	0
Aumento da salivação							1		
Anorexia / Perda de peso							0		0
Alteração visual									
Boca Seca		0			<b>2</b>	0	1	0	0
Constipação						0	0	<b>2</b>	0
Diarréia	1		1				<b>2</b>		
Disfunção sexual						0	<b>2</b>		
Diurese Noturna		0							
Dor de Cabeça						0	<b>2</b>	0	0
Fadiga						0	1	1	
Flatulência							<b>2</b>		
Ganho de peso ou Aumento do apetite						0	1		1
Hipotensão / Bradicardia						0	0	0	0
Hipertensão ou Taquicardia						<b>2</b>			

DESFECHOS	COMPARAÇÕES de Cipriani, 2010				COMPARAÇÕES de Watanabe, 2010				
	Sertralina vs Bupropiona	Sertralina vs Maprotilina	Sertralina vs Mirtazapina	Sertralina vs Nefazodone	Sertralina vs Venlafaxina	Mirtazapina vs ADT	Mirtazapina vs ISRS	Mirtazapina vs Venlafaxina (IRSN)	Mirtazapina vs Trazodona
Insônia			1			0	2	2	0
Náusea	1		1			0	2	0	0
Sedação									
Sonolência	1		2			0	1	0	0
Sudorese						0	2	2	
Tremor						2	2		
Tontura						0	0		0
Pelo menos um EA						0	0	0	

**LEGENDA:**

- 2 Menor incidência do evento com o uso da Intervenção
- 1 Menor incidência do evento com o uso do Comparador
- 0 Sem diferença entre a Intervenção e o Comparador