

UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

IZABELA FULONE

**USO DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPÍNICOS NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE DE PORTO FELIZ - SP**

SOROCABA/SP

2011

IZABELA FULONE

**USO DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPÍNICOS NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE DE PORTO FELIZ – SP**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora
do programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba,
como exigência parcial para obtenção do título
de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Dra. Luciane Cruz Lopes

SOROCABA/SP

2011

Ficha Catalográfica

F974u Fulone, Izabela
Uso de antidepressivos e benzodiazepínicos no Sistema Único de Saúde de Porto Feliz - SP / Izabela Fulone. -- Sorocaba, SP, 2011.
157 f. : il.

Inclui bibliografia.
Orientador: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2011.

1. Antidepressivos. 2. Medicamentos – Prescrição – Sistema Único de Saúde. 3. Antidepressivos - Sistema Único de Saúde – Porto Feliz (SP). 4. Benzodiazepínicos. I. Lopes, Luciane Cruz, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

IZABELA FULONE

**USO DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPÍNICOS NO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE DE PORTO FELIZ – SP**

Dissertação aprovada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas da
Universidade de Sorocaba.

Aprovado em: 26 de agosto de 2011.

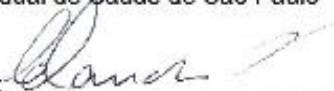
BANCA EXAMINADORA:

Ass.: 

Pres.: Prof. Dra. Luciane Cruz Lopes
Universidade de Sorocaba

Ass.: 

1º Exam.: Prof. Dra. Claudia Valencia Montero
Diretora de Divisão de Saúde da Secretaria
Estadual de Saúde de São Paulo

Ass.: 

2º Exam.: Prof. Dr. Claudemir Benedito Rapeli
Universidade Federal de São Carlos

Dedico este trabalho às pessoas

mais especiais da minha vida:

meus queridos pais,

minha preciosa avó e

meus verdadeiros amigos.

Amo vocês!

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre me ensinaram a importância de estudar, pelo amor e apoio incondicional.

À minha avó que sempre me ilumina com sua presença e seu carinho.

Às minhas amigas, pelo entusiasmo, paciência, companheirismo, bom humor e carinho nos momentos importantes.

À minha orientadora, exemplo de profissional, que sempre me inspirou a querer saber cada vez mais, pela dedicação, incentivo e confiança. Com profundo respeito, afeto e admiração pela valiosa contribuição na minha formação desde a graduação em Farmácia.

A todas as pessoas extraordinárias que encontrei nesta etapa da minha vida, que me incentivaram a persistir, insistir e não desistir.

A toda equipe da Secretaria da Saúde de Porto Feliz, especialmente à Dra. Claudia da Costa Meirelles e à Dra. Daniela da Costa Maurino Sgariboldi, pela atenção e contribuição para a realização deste trabalho e por valorizarem a pesquisa.

A Deus, por todas as bênçãos em minha vida.

Não somos apenas o que pensamos ser.

*Somos mais; somos também, o que lembramos e aquilo de que nos
esquecemos; somos as palavras que trocamos, os enganos que cometemos,
os impulsos a que cedemos, "sem querer".*

(Sigmund Freud)

RESUMO

A adição de benzodiazepínicos (BDZ) aos antidepressivos (ADT) é frequente no tratamento de depressão maior, ainda que não haja provas convincentes que tal combinação seja mais efetiva que os ADT em monoterapia. Os benefícios da terapia combinada, segundo evidências científicas, se perdem após 30 dias, além disso o uso prolongado de BDZ pode acarretar danos ao paciente. **Objetivos:** investigar o uso de ADT combinados ou não a BDZ em usuários com depressão maior atendidos no sistema único de saúde (SUS) do município de Porto Feliz-SP e relacioná-los com indicadores de uso racional (medicamento apropriado, posologia e duração adequadas) e fatores de risco para desenvolvimento de reações adversas a medicamentos (RAM). Paralelamente, caracterizar o consumo de ADT e BDZ pelos usuários do SUS e verificar a adequação da lista de medicamentos do programa de Saúde Mental constante na relação municipal de medicamentos essenciais (Remume). **Casística e Método:** trata-se de um estudo observacional, transversal, retrospectivo, analítico, desenvolvido no SUS de Porto Feliz, Estado de São Paulo, Brasil. A população de estudo foi composta por pacientes em tratamento com antidepressivos (n=870) com diagnóstico de depressão (n=265), atendidos no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009. Os dados foram extraídos das fichas de retirada de medicamentos da farmácia municipal, dos prontuários médicos e de informações obtidas com a equipe de saúde. As frequências foram analisadas por meio dos testes de comparação de proporções, qui-quadrado e exato de Fisher. O consumo foi mensurado em DDD/10.000 habitantes/dia. A REMUME foi comparada às listas de medicamentos essenciais internacional (WHO-2011), nacional (Rename-2010), estadual (Resme-SP-2010 e Dose Certa). **Resultados:** das 4.813 prescrições contendo ADT, 33,2% foram destinadas a tratar depressão maior, sendo 53,7% ($p<0,05$) por meio de terapia combinada e 42,3% em monoterapia. O ADT mais utilizado foi a fluoxetina 58,4% ($p<0,001$). O uso racional da terapia combinada, até 4 semanas, foi constatado em apenas 1,4% dos pacientes e 47,8% utilizavam inadequadamente por mais 360 dias ininterruptamente. Medicamento apropriado 94,3% ($p=0,002$) e posologia adequada 94,3% ($p=0,01$) prevaleceram nos pacientes em monoterapia. Entre os fatores de risco para RAM, destaca-se a polifarmácia (84,5%), a presença de comorbidades (57,7%) e a idade avançada (27,1%). Aproximadamente 2,2% das prescrições utilizavam doses acima da faixa usual recomendada, sendo 91,4% para idosos. Em 2008 e 2009, a fluoxetina (DDD/10.000=156,2/152,2) e o diazepam (DDD/10.000=118,9/118,1) foram os mais consumidos. Na Remume constam nove ADT e quatro BDZ, oito não constam na WHO-2011, na Rename-2010, na Resme-SP-2010. Quatro medicamentos não se encontram no Programa Dose Certa e três deles não existem em nenhuma das outras listas de referência, sugerindo a presença de medicamentos considerados não essenciais e fármacos com mesmo valor terapêutico e custo mais elevado. **Conclusão:** a constatação de pacientes com depressão maior, com fatores

de risco para RAM, utilizando por longo tempo terapia combinada evidenciam falta de critério de racionalidade de uso destes medicamentos. Sugere-se reavaliação do tempo de terapia combinado, educação de pacientes, maior capacitação dos prescritores e dos serviços prestados, incluindo reavaliação da psicoterapia oferecida pelo município, assim como uma revisão da Remume.

Palavras-chave: antidepressivos; benzodiazepinas; transtorno depressivo maior.

ABSTRACT

Adding benzodiazepines (BDZ) to antidepressants (ADT) is frequent in the treatment of major depression, even though there are no convincing evidences that such combination be more effective than monotherapy. According to scientific evidence, the benefits of combined therapy are lost after 30 days. Besides, prolonged use of BDZ may cause the patient harm. **Objectives:** to investigate the use of ADT, either combined with BDZ or not in major depression users who were attended in the public health care service of Porto Feliz – SP and to relate such data with rational use indices (appropriate medicine, adequate posology and recommended duration) and with risk factors for the development of adverse reactions to medicaments (RAM). At the same time, to define the consumption of ADT and BDZ by SUS patients and the appropriateness of the Mental Health Catalogue medicine list in the city's essential medicines (Porto Feliz's REMUME). **Method:** this comprises an observational, transversal, retrospective, and analytical enquiry developed in the Public Health Care System (SUS) of Porto Feliz, State of São Paulo, Brazil. The study population was composed of patients under treatment with antidepressants (n=870), with depression diagnosis (n=265), attended from January 2008 to December 2009. The data were extracted from forms for withdrawing medicines in the city public drugstore, from medical records and from information obtained with the health care team. The frequencies were analyzed by means of comparison of proportions, chi-square and Fisher exact. The consumption of ADT and BDZ was estimated at DDD/10.000. The REMUME were compared to lists of essential medicines worldwide (WHO 2011), at the national level (Rename 2010), and at the State level (RESME 2010 and "*Dose Certa*" (Right Dosage Program). **Results:** Out of 4813 prescriptions of ADT, 33.2% were for treating depression, given that 53.7% ($p<0,01$) by means of combined therapy (ADT + BDZ), 42,3% by monotherapy (ADT). The most used ADT was fluoxetine 58,4% ($p<0,001$). The rational use of combined therapy, up to four weeks, was detected in 1,4% of patients, while 47,8% were using it inadequately for over 360 days continuously. Appropriate medicine 94,3% ($p=0,002$) and adequate posology 94,3% ($p=0,01$) prevail when patients undergo monotherapy. Polipharmacy (84,5%), the presence of comorbidities (57,7%) and advanced age (27,1%) stand out among the risk factors for RAM found in this population. Approximately 2,2% of prescriptions employed doses above recommended normal range, and 91,4% were for elderly people. Fluoxetine (DDD/10.000=156,2/152,2) and diazepam (DDD/10.000=118,9/118,1) were the most consumed drugs in 2008 and 2009. Porto Feliz's REMUME contains nine ADT and four BDZ, eight of which are not listed in WHO-2011, in Rename-2010, in RESME-SP-2010. Four drugs are not found in "*Dose Certa*" (Right Dosage Program), and three of them do not belong to any of the other reference lists. This suggests the presence of medicines regarded as "non-essential", as well as of more costly drugs bearing the same therapeutic value. **Conclusion:** spotting major depression patients with risk factors for RAM using

combined therapy for a long period points out the lack of rationality criterion in the use of such medicines. We suggest reviewing the timing for combined therapy, educating patients, and also more training for prescribers and for the services provided. Additionally, we advise a reassessment of the psychotherapeutic treatment offered by the municipality, as well as a review of REMUME.

Key words: antidepressive agents; benzodiazepines; depressive disorder, major.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da caracterização do uso de antidepressivos.....61

Figura 2. Frequência relativa dos tipos de terapias utilizadas para depressão maior e outras CIDs.....64

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Comparação do consumo em DDD/10.000 habitantes/dia, nos municípios de Barra dos Coqueiros-SE (2007), Ribeirão Preto-SP (2001) e Valinhos-SP (2010).....50

Quadro 2. Classificação de risco fetal quanto à utilização de medicamentos ou outras substâncias exógenas, segundo a FDA.....59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perfil dos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....	63
Tabela 2. Tipos de terapias encontradas nas prescrições dos usuários de antidepressivos do sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....	67
Tabela 3. Tempo de diagnóstico para depressão maior e uso de terapias distintas nos usuários de antidepressivos do sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....	69
Tabela 4. Aprovação em agências reguladoras (ANVISA e FDA) da indicação do uso de antidepressivos prescritos em monoterapia para o tratamento de depressão maior e níveis de recomendação e eficácia Micromedex ® (KLASCO, 2011) das prescrições feitas no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....	70
Tabela 5. Tempo de uso indicado nas prescrições de terapia combinada (antidepressivo+benzodiazepínico) destinadas aos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....	71
Tabela 6. Tempo total de uso contínuo e tempo total de uso da terapia combinada (antidepressivo+benzodiazepínico) de pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....	72

Tabela 7. Tempo total de uso contínuo e tempo total de uso da monoterapia de pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....73

Tabela 8. Especialidades médicas prescritoras de terapia combinada para tratamento de depressão maior e duração do tratamento anotado nas receitas dos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....74

Tabela 9. Caracterização das interações medicamentosas (por combinações contraindicadas e por gravidade) identificadas nas prescrições de antidepressivos do sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....77

Tabela 10. Fatores que predispõem à reação adversa a medicamentos nos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....78

Tabela 11. Conformidade da terapia antidepressiva aplicada aos pacientes com depressão maior (uso ininterrupto), segundo indicadores para o uso racional, Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....80

Tabela 12. Relação de Medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos da REMUME do município de Porto Feliz, SP, e existência na 17^a Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (WHO, 2011), na Relação Nacional de Medicamentos (BRASIL, 2010a), na Relação Estadual de Medicamentos (SÃO PAULO, 2010), no Programa de Saúde Mental do Ministério da Saúde (2009) e no Programa Dose Certa de São Paulo (SÃOPAULO, 2011).....82

Tabela 13. Restrição de uso dos antidepressivos e benzodiazepínicos constantes na REMUME-Porto Feliz, na gravidez, para idosos e crianças.....83

Tabela 14. Consumo de antidepressivos e BZD dispensados no sistema municipal de saúde de Porto Feliz-SP, expressos em unidades e em DDD/10.000 habitantes/dia nos anos de 2008 e 2009.....	85
---	----

LISTA DE ABREVIações

ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical*

ADT - Antidepressivo

BDZ - Benzodiazepínico

CAPS - Centro de Atenção Psicossocial

CAPS-AD - Centro de Atenção Psicossocial para usuários de álcool e drogas

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CID 10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde

DDD - Dose Diária Definida

DSM-IV-R - Manual de Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais, 4 ed. revisada

FDA - *Food and Drug Administration*

FURP - Fundação para o Remédio Popular

ISRS - Inibidores seletivos de recaptção da serotonina

INRS - Inibidores seletivos de recaptção da serotonina e noradrenalina

NNT - Número necessário para tratar

NNH - Número necessário para causar danos

OMS - Organização Mundial da Saúde

OR - odds ratio

RAM - Reação Adversa a Medicamentos

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RESME - Relação Estadual de Medicamentos Essenciais

SNC - Sistema Nervoso Central

SUS - Sistema Único de Saúde

TAG - Transtorno de ansiedade generalizada

UBS - Unidade Básica de Saúde

WHO - *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REFERÊNCIA TEÓRICA	22
2.1 Depressão – contexto atual	22
2.2 Antidepressivos	26
2.3 Riscos do uso de antidepressivos	29
2.4 Farmacoterapia da depressão.....	32
2.5 Benzodiazepínicos	38
2.6 Riscos do uso de benzodiazepínicos.....	39
2.7 Terapia combinada de antidepressivos e benzodiazepínicos	41
2.8 Comissão de Farmacoterapia e Listas de Medicamentos Essenciais	45
2.9 Consumo de antidepressivos e benzodiazepínicos	48
3 OBJETIVOS	51
3.1 Objetivo geral	51
3.2 Objetivos específicos	51
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	52
4.1 Tipo de estudo.....	52
4.2 Lugar do estudo	52
4.3 População de estudo.....	53
4.4 Fonte de coleta dos dados	54
4.5 Caracterização do perfil do usuário de antidepressivos associado ou não a benzodiazepínicos	55
4.6 Determinação do padrão de uso de antidepressivos	55
4.7 Relação entre o padrão de uso do antidepressivo e os fatores de risco para desenvolvimento de reação adversa a medicamentos (RAM).....	55
4.8 Uso racional da terapia antidepressiva	56
4.9 Identificação dos medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos utilizados	57
4.10 Caracterização do processo de seleção de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos na relação do município	57
4.11 Análise da adequação da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos constante no Programa de Saúde Mental do Município de Porto Feliz, SP.	58

4.12 Caracterização do consumo de antidepressivos combinado ou não a benzodiazepínicos	59
4.13 Análise estatística dos dados	60
5 RESULTADOS	61
5.1 Análise do uso racional da combinação de antidepressivo a BDZ em usuários com depressão maior e a relação com fatores de risco para desenvolvimento de RAM	61
5.1.1 Perfil do usuário de antidepressivo	62
5.1.2 Padrão de uso de antidepressivos	63
5.1.3 A psicoterapia empregada no SUS de Porto Feliz	74
5.1.4 Interação medicamentosa e fatores de risco para desenvolvimento de reação adversa a medicamentos (RAM) relacionados ao uso de antidepressivos combinados ou não a benzodiazepínicos	75
5.2 Análise da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos utilizados no Programa de Saúde Mental do Município de Porto Feliz	80
5.2.1 Adequação da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos quanto à essencialidade e segurança de uso	80
5.2.2 Caracterização do processo de seleção de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos no elenco do município	84
5.2.3 Consumo, em DDD, de antidepressivos e benzodiazepínicos no município	85
6 DISCUSSÃO	86
6.1 Análise do uso racional da combinação de antidepressivos a benzodiazepínicos em usuários com depressão maior e a relação fatores de risco para desenvolvimento de reação adversa a medicamentos	86
6.2 Análise da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos utilizados no Programa de Saúde Mental do município de Porto Feliz	104
6.3 Análise do consumo de antidepressivos e benzodiazepínicos	110
7 CONCLUSÕES	113
REFERÊNCIAS	115
APENDICE A - Comorbidades médicas em usuários de antidepressivos, Porto Feliz, SP, janeiro a de 2008 a dezembro de 2009.	127
APÊNDICE B – CID encontradas nos prontuários dos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, que justificaram a terapia com antidepressivos, janeiro de 2008 a dezembro de 2009	130

APÊNDICE C: Tempo de uso indicado nas prescrições de terapia combinada (antidepressivo + BDZ) destinadas aos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.	133
APÊNDICE D - Tempo total de uso da terapia combinada (antidepressivo + BDZ) destinadas aos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009	135
APÊNDICE E - Tempo de uso da terapia com dois antidepressivos aplicada nos pacientes diagnosticados com depressão maior, Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.....	137
APÊNDICE F - Especialidades médicas prescritoras de terapia antidepressiva a pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.	139
APÊNDICE G - Frequência de outros medicamentos utilizados concomitantemente e cronicamente com o antidepressivo prescrito, Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.	141
APÊNDICE H - Combinações da terapia com antidepressivo e outro fármaco que atua no sistema nervoso central nos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.	143
ANEXO A - Autorização da Diretoria da Saúde de Porto Feliz, SP, para realização deste trabalho.	145
ANEXO B - Autorização do Comitê de Ética da Universidade de Sorocaba....	147
ANEXO C - Relação dos medicamentos constantes na Portaria SVS 344/98 e sob padrão pelo município de Porto Feliz, SP.....	150
ANEXO D - Instrumento utilizado para avaliar a Comissão de Farmácia e Terapêutica do município de Porto Feliz, SP, (adaptação de Marques, 2006)	152

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais e de comportamento são universais, atingem pessoas de todos os países e sociedades, de todas as idades, mulheres e homens, ricos e pobres, vivendo em áreas urbanas e rurais, e afetam mais de 25% da população em dada fase da vida (OMS, 2001).

A depressão é um transtorno de humor, persistente, recorrente, caracterizado basicamente por humor depressivo e perda de interesse ou de prazer. Os pacientes exibem especialmente perda de energia e interesse, sentimentos de culpa, transtorno de concentração, perda de apetite e pensamentos de morte ou suicídio (SADOCK, SADOCK, 2007).

A depressão está entre as dez enfermidades mais prevalentes no mundo, sendo a quarta principal causa de doenças, fardo mundial com tendência ascendente ao longo dos próximos vinte anos. Estima-se que até 2020 seja superada apenas pelas doenças cardíacas (MANUAL..., 2002; CIPRIANI *et al.*, 2009a).

Cerca de 30% a 60% dos casos não são identificados, o que sugere ser uma doença subdiagnosticada e muitos pacientes não recebem tratamento apropriado. Seu diagnóstico em nível primário de saúde costuma ser prejudicado pela existência frequente de comorbidades, por insuficiência do corpo médico em reconhecê-la, assim como pela sistemática de atendimento. Aproximadamente 20% dos pacientes atendidos por profissionais da atenção primária têm um ou mais transtornos mentais e de comportamento diagnosticados e a morbimortalidade associada à depressão pode ser prevenida em até 70% se o tratamento for adequado (OMS, 2001; FLECK *et al.*, 2009; DIMENSTEIN *et al.*, 2009).

Estudo mostra que a ansiedade aparece como comorbidade em pacientes com depressão maior na frequência de 33% a 85% destes. Revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados randomizados mostram, no entanto, que ansiolíticos benzodiazepínicos (BDZ) são menos efetivos que antidepressivos padrão (tricíclicos) no tratamento da depressão maior (BIRKENHAGER *et al.*, 1995). Em 2009, FURUKAWA *et al.* em revisão que incluiu 10 ensaios clínicos controlados randomizados com total de 731 pacientes, concluiu que no uso combinado de antidepressivo a BDZ foi mais efetiva em reduzir mais de 50% da gravidade da

depressão maior inicial, que o grupo tratado com monoterapia de antidepressivo entre a 1ª e 4ª semana (RR 1,63, IC 95%: 1,18-2,27 na 1ª semana, RR 1,41, IC 95%: 1,14-1,76 na 2ª semana, RR 1,38, IC 95% 1,15-1,66 na 4ª semana), sem, no entanto, que essa diferença fosse estatisticamente significativa entre as 6ª e 8ª semanas (RR 1,06, IC 95%: 0,76-1,49). Ao excluirmos os estudos de baixa qualidade metodológica, verificou-se que os estudos de alta qualidade geralmente tendem a apresentar pequenas diferenças de melhoria entre o tratamento combinado e aquele com um antidepressivo apenas.

Estes mesmos autores verificaram que a terapia combinada reduz a proporção de pacientes que abandona o tratamento por efeitos adversos comparados àqueles com antidepressivo sozinho (23/342 [7%] com antidepressivo tricíclico mais BDZ versus 46/337 [14%] com antidepressivo tricíclico sozinho; RR 0,53; 95% CI 0,32 para 0,86).

Em 2010, Papakostas *et al.*, em análise *post hoc* de uma estudo controlado randomizado duplo cego falharam em demonstrar que a coterapia entre fluoxetina e clonazepam seja mais efetiva que fluoxetina isolada, em paciente com depressão ansiosa.

A prática da prescrição combinada é muito comum em vários países. A alegação de médicos é que tal combinação é frequentemente necessária no início do tratamento, pela longa latência dos antidepressivos, que demoram de 2 a 4 semanas para apresentar efeito apreciável, período em que o paciente continua a sofrer, ocorrendo exacerbação de sintomas de ansiedade, insônia e irritabilidade, deixando-o desanimado, com maior propensão à desistência e ao suicídio (LONDBORG *et al.*, 2000).

Os BDZ e os antidepressivos estão entre os fármacos mais prescritos no mundo, porém seu uso irracional e sem acompanhamento traz consequências nocivas aos usuários. Aliado a isso, pesquisas da *Aliança Europeia contra a depressão* comprovaram que parcela significativa de tratamentos instituídos para a depressão apresenta erros sérios quanto a dose, posologia e/ou duração, o que contribui consideravelmente para o insucesso dos resultados e para complicações biopsicossociais em pacientes deprimidos (EUROPEAN..., 2009).

Para uma população de um país em desenvolvimento como o Brasil, a utilização de medicamentos fornecidos gratuitamente, nem sempre obedece ao

critério de adequação, mas sim o da disponibilidade e a prática padrão nem sempre reflete a melhor prova avaliada (SEBASTIÃO; PELÁ, 2004).

Os benefícios da adição de um BDZ devem superar os riscos, de acordo com as características específicas de cada paciente e o possível desenvolvimento de dependência, tolerância, abuso, acidentes, quedas e custo (FURUKAWA *et al.*, 2009).

Considerando a prevalência da depressão maior nos dias de hoje, os elevados custos de seu tratamento bem como os riscos de terapias inadequadas, este estudo se propôs a analisar o perfil de consumo, tratamento e acompanhamento para depressão maior que está em realização pelo sistema público de saúde de Porto Feliz–SP, com a finalidade de contribuir para o aperfeiçoamento dos cuidados prestados e para a qualidade de vida de pacientes deprimidos.

2 REFERÊNCIA TEÓRICA

2.1 Depressão – contexto atual

Os transtornos de humor são distúrbios psiquiátricos em que há predomínio de alterações de humor. Estão divididos em transtornos depressivos (“depressão unipolar”), transtornos bipolares e dois transtornos baseados na etiologia: transtorno do humor em razão de condição médica geral e transtorno do humor induzido por substância. Os transtornos depressivos (depressão maior, distímia e transtorno depressivo sem outra especificação) são diferentes dos transtornos bipolares (transtorno bipolar I, bipolar II, transtorno misto ou hipomaníaco) pelo fato de não haver nenhum antecedente de episódio maníaco, misto ou hipomaníaco. Já os transtornos bipolares envolvem necessariamente a existência ou história de episódios maníacos, mistos ou hipomaníacos, acompanhados de existência ou histórico de episódios depressivos (MANUAL..., 2002).

A depressão maior, também chamada de depressão unipolar, é um dos mais comuns distúrbios psiquiátricos encontrados. É caracterizada necessariamente por humor depressivo persistente, ou seja, sentimentos de tristeza, desesperança, vazio, desamparo e/ou perda de interesse ou prazer, associados à culpa excessiva e desvalia, alterações do apetite e peso, insônia predominantemente terminal ou hipersonia, fadiga ou perda de energia, retardo ou agitação psicomotora, transtorno de concentração e raciocínio, diminuição do desempenho sexual e pensamentos recorrentes sobre a morte, com ou sem tentativas de suicídio, durante um período mínimo de duas semanas. Pode ainda ser acompanhada de manifestações psicóticas, como idéias delirantes e mesmo alucinações (WANNMACHER, 2004).

O transtorno distímico e a depressão maior compartilham sintomas semelhantes e diferem na gravidade, cronicidade e persistência. A distímia caracteriza-se por sintomas depressivos crônicos, menos graves, existentes por pelo menos dois anos e, em geral, esses indivíduos têm um transtorno depressivo maior sobreposto (MANUAL..., 2002).

Embora não se tenha parâmetros fisiológicos ou biológicos para avaliar as manifestações da depressão, há escalas de avaliação que servem para medir e caracterizar o transtorno, expressando o estado clínico com informações objetivas e

quantitativas. A escala de Hamilton, por exemplo, foi desenvolvida há mais de quarenta anos e é a mais utilizada por pesquisadores em toda parte. Não é um instrumento de diagnóstico para identificar depressão, e sim para estimar sintomas depressivos e por isso não serve para outro tipo de paciente. Foi elaborada para avaliar e quantificar sintomas somáticos da depressão, o que a torna particularmente sensível às mudanças vividas pelos pacientes deprimidos e por isso é amplamente usada em ensaios clínicos com antidepressivos. A escala de Hamilton possui de 17 a 21 itens, ou ainda 24 itens dependendo da versão, os quais são avaliados de acordo com a intensidade e frequência em determinado período de tempo. Baseia-se em entrevistas com o paciente ou em informações contidas em prontuários, ou obtidas com a equipe da enfermagem ou ainda na família do paciente. Hamilton não propõe um ponto padrão de corte, mas na prática aceita-se escores acima de 25 pontos como pacientes gravemente deprimidos; entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos e entre 7 e 17, levemente deprimidos (MORENO; MORENO; SOARES, 1998).

Atualmente, o diagnóstico e a classificação da depressão são feitos principalmente a partir de dois sistemas muito conhecidos, o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, IV edição revisada (DSM-IV-TR)* e a *Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª revisão (CID-10)*.

O diagnóstico formal para depressão maior, utilizando *DSM-IV-TR*, deve satisfazer no mínimo cinco dos nove sintomas relacionados, como humor deprimido, diminuição acentuada do interesse ou prazer de todas ou quase todas atividades, perda ou ganho significativo de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de culpa ou inutilidade inadequada, diminuição na capacidade de pensar e concentrar-se e pensamentos de morte recorrente. Tais sintomas devem ocorrer na maior parte do dia, quase todos os dias, por pelo menos duas semanas e estar interferindo significativamente na função social, de ocupação ou em outros aspectos importantes da vida do indivíduo. É importante verificar se o quadro não é decorrente de efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou condição médica ou então por luto (MANUAL..., 2002).

Já o diagnóstico com base na *CID-10* requer sintomas muito similares aos do *DSM-IV-TR*, inclui humor deprimido, autorrecriminações irracionais ou culpa excessiva, pensamentos ou comportamento suicidas, transtorno para pensar ou

concentrar-se, agitação, distúrbios do sono, alteração do apetite e peso, perda da capacidade de reação, depressão pior pela manhã, marcante perda da libido, choro frequente, desesperança, pessimismo, incapacidade de levar adiante responsabilidades rotineiras, expressão verbal menor do que o habitual, estupor depressivo, alucinações e delírios. Classifica a depressão em: leve, quando há dois ou três sintomas e o indivíduo ainda é capaz de realizar grande parte de suas atividades diárias; moderada, quando existe quatro ou mais sintomas e o indivíduo começa a não ter desempenho no seu cotidiano e depressão grave quando há evidentes sintomas somáticos, desvalia, baixa autoestima e idéias de suicídio, adicionados de agitação ou retardo psicomotor (JANCA *et al.*, 1994).

A causa específica do distúrbio de depressão maior ainda não é conhecida e provavelmente sua origem seja multifatorial, sendo atualmente explicada somente por meio da hipótese monoaminérgica, a qual propõe que a depressão seja consequência de menor disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, em particular de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina (VISMARI; ALVES; PALERMO, 2008).

É um transtorno recorrente, pois aproximadamente 80% dos indivíduos que receberam tratamento para um episódio depressivo terão um segundo episódio ao longo de suas vidas, numa média de quatro. Apresenta no mínimo duas semanas de decurso, com duração média de 20 semanas. Apenas 12% dos pacientes têm um curso crônico sem remissão de sintomas (FLECK *et al.*, 2009).

Estudos também mostram que é um distúrbio em potência significativa de morbidade e mortalidade, ao contribuir para o aparecimento de outras enfermidades, uso de substâncias de abuso, rompimento de relações interpessoais, tempo de trabalho perdido e tentativas de suicídio ou suicídio completo. Mais de 30.000 suicídios por ano ocorrem nos Estados Unidos por causa de complicações de depressão maior (BHALLA; BHALLA, 2010).

A depressão é o quarto maior agente incapacitante de funções sociais e outras atividades da vida cotidiana afetando em todo o mundo cerca de 121 milhões de pessoas por ano (GIAVONI *et al.*, 2008).

Estima-se que até 2020 a depressão será a segunda causa de incapacidade em países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento. Acomete entre 5% a 10% de pessoas atendidas em atenção primária e acredita-se que duas

vezes mais pessoas podem ter sintomas depressivos, porém não se enquadram nos critérios de diagnósticos do DSM-IV (BARBUI *et al.*, 2007; FLECK *et al.*, 2009;).

É cerca de duas vezes mais comum em mulheres adolescentes e adultas do que em homens, com prevalência em torno dos 25 aos 44 anos de idade. Atinge no mundo todo cerca de 10%-25% das mulheres e 5%-12% dos homens. No Brasil, a prevalência ao longo da vida é de 2,8%-10,2% (MANUAL..., 2002; MACHADO *et al.*, 2007; BHALLA; BHALLA, 2010).

A depressão acomete também crianças e adolescentes, porém é menos comum. O DSM-IV inclui a existência de irritabilidade como opção de sintoma ao humor deprimido desse grupo etário, apresentando uma mistura de ansiedade, depressão e sintomas somáticos. Baixa autoestima, problemas de concentração e problemas de comportamento são mais frequentes. Anedonia e retardo psicomotor são menos comuns. Em adolescentes pode-se incluir uso de substâncias de abuso, retraimento social e falhas escolares. Cerca de 50% de crianças e adolescentes permanecem clinicamente depressivas durante doze meses e 20% a 40%, por vinte e quatro meses. Em média 30% dos casos têm recorrência em cinco anos e muitos pacientes desenvolvem episódios na vida adulta e provavelmente sofrerão consideráveis deficiências e incapacidades com elevados índices de comorbidades, insuficiente desempenho escolar, problemas de relação, aumento do uso de substâncias de abuso, tentativas de suicídios ou suicídios (HETRICK *et al.*, 2009).

Já a prevalência de depressão maior em idosos, pessoas acima de 60 anos, é relativamente comum e gira em torno de 2%-5%. Geralmente, o humor depressivo pode estar mascarado por outros sintomas e as dificuldades de memória podem ser a principal queixa e ser até confundidas com os sinais iniciais de demência. Estudos mostram que a incidência aumenta com a idade, sendo consideravelmente mais alta em idosos portadores de doenças físicas ou naqueles que vivem em instituições (MANUAL..., 2002; BARBUI *et al.*, 2007; MOTTRAM; KENNETH; STROBI, 2009).

De outro lado, doenças comuns entre idosos podem superestimar o diagnóstico neles, ao mesmo tempo que o uso de medicamentos pode mascarar sintomas (GIAVONI *et al.*, 2008).

A Pesquisa Nacional de Comorbidades do Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos mostrou que a maioria das pessoas com transtornos mentais apresenta comorbidade junto de outras condições psiquiátricas. A depressão frequentemente coexiste com ansiedade e pacientes com ansiedade apresentam

elevado risco de desenvolver depressão. O índice de ansiedade como comorbidade entre os pacientes com depressão tem variedade de 33% a 85%. Especificamente, em serviços de atenção primária à saúde a prevalência é de 4,1% (FURUKAWA *et al.*, 2009; FLECK *et al.*, 2009).

Apesar da importância de quadros depressivos e ansiosos, dados indicam que ainda são diagnosticados e tratados de forma pouco adequada. O diagnóstico correto de distúrbios mentais requer a necessidade de avaliação do estado mental e emocional dos pacientes, treinamento específico dos médicos e instrumentos adequados de avaliação clínica. No entanto, o padrão mais comum de sintomas referidos pelos pacientes atendidos na assistência primária é “de natureza sem diferença, ou seja, uma combinação de preocupações excessivas, ansiedade, depressão, insônia” e certos sintomas como fadiga, taquicardia, perda da libido, entre outros, que podem confundir o diagnóstico de transtornos de humor. Assim, pode-se deduzir que, se um diagnóstico correto de distúrbio mental não é facilmente obtido por um não especialista, a prescrição para tratamento esta necessariamente e seriamente comprometida. Isso pode contribuir para superestimar a frequência dos transtornos de humor e conseqüentemente inflacionar a prescrição de ansiolíticos e/ou antidepressivos, gerando tratamento farmacológico excessivo de sintomas ou mesmo prescrição resultante da pressão dos pacientes (SEBASTIÃO; PELÁ, 2004).

Embora seja necessária maior qualificação para manejo desta demanda, é na atenção primária que a maioria dos transtornos mentais é tratada (SANTOS, 2009).

O intuito de se buscar uma intervenção para tratamento da depressão maior consiste principalmente em melhorar o humor, a função social, de ocupação e a qualidade de vida, e assim reduzir morbidade, mortalidade e prevenir recorrência (BARBUI *et al.*, 2007).

2.2 Antidepressivos

A teoria da hipótese monoaminérgica é reforçada pelo conhecimento do mecanismo de ação dos fármacos antidepressivos, que se baseia principalmente no aumento da disponibilidade de neurotransmissores - serotonina, noradrenalina e/ou dopamina - na fenda sináptica, seja pela inibição (seletiva ou não) de suas

recaptações, seja pela inibição da enzima responsável por suas degradações (inibidores da monoaminoxidases) (VISMARI; ALVES; PALERMO, 2008).

O advento de antidepressivos tornou a depressão um problema médico, sujeita a tratamento. Nas últimas décadas, a psicofarmacologia desenvolveu-se muito e rapidamente, e surgiram novos agentes antidepressivos com diferentes características farmacológicas e efeitos adversos, mas apesar de avanços da pesquisa, ainda não há uma explicação completa e adequada de seu modo de ação e assim utiliza-se de hipóteses para entender sua função. Fármacos antidepressivos com estruturas químicas diferentes têm em comum a capacidade de aumentar intensa e rapidamente a disponibilidade sináptica de um ou mais neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e/ou dopamina), através da ação em diversos receptores e enzimas específicas. Apesar de indispensável, este efeito não explica a demora em se obter resposta clínica (de 2 a 4 semanas em média), sugerindo que a resolução dos sintomas da depressão requeira mudanças adaptativas na neurotransmissão. A principal teoria aceita para explicar tal demora é a da dessensibilização¹ dos receptores pós-sinápticos. O aumento dos níveis de neurotransmissores por inibição da enzima monoaminoxidase (MAO) ou bloqueio das bombas de recaptura de monoaminas resulta nesta dessensibilização, que tem relação com o início da melhora clínica (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; GARTLEHNER *et al.*, 2008).

Desta forma, é mais útil na prática clínica que os antidepressivos sejam preferentemente classificados de acordo com seu mecanismo de ação, pois os de introdução recente não compartilham estruturas comuns. De acordo com *British National Formulary 61*, os antidepressivos podem ser classificados em tricíclicos, tricíclicos relacionados, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores da monoaminoxidase (IMAO), e os atípicos, os quais não se acomodam em nenhuma dessas outras classes.

Os antidepressivos **tricíclicos** referem-se aos que têm como característica uma estrutura de três anéis, os tricíclicos clássicos, sendo representados, por exemplo, pela *amitriptilina*, *clomipramina*, *imipramina* e *nortriptilina*. Aqueles com um, dois ou quatro anéis com propriedades muito similares são os **tricíclicos**

¹ É uma modulação negativa, um estado refratário, de modo que o efeito que se segue à exposição contínua a uma mesma concentração de fármaco é reduzida (BRUNTON *et al.*, 2006).

relacionados, por exemplo, a *mianserina* e *trazodona*. O mecanismo de ação comum dos tricíclicos no nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente noradrenalina e serotonina, e em menor proporção dopamina. Já a atividade pós-sináptica envolve o bloqueio de receptores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos de tipo 1, alfa-2, beta-adrenérgicos, serotoninérgicos diversos e mais raramente dopaminérgicos. Essas ações não se relacionam necessariamente com o efeito antidepressivo, mas com efeitos colaterais (MOTTRAM; KENNETH; STROBI, 2009).

Já a classe dos **inibidores da monoaminoxidase** (MAO), a *tranilcipronina*, *selegina*, *moclobemida* e *fenelzina*, inibem a MAO, no que resulta em acúmulo de neurotransmissores amina (STAHL, 2010).

Os **inibidores seletivos da recaptção de serotonina** (ISRS) referem-se ao grupo de fármacos que inibe de forma potente e seletiva a recaptção de serotonina, importante substância envolvida nas causas bioquímicas da depressão. Constitui uma classe de seis fármacos, *citalopram*, *fluoxetina*, *fluvoxamina*, *paroxetina*, *escitalopram*, *sertralina*, resultantes de pesquisa racional para encontrar fármacos tão eficazes quanto os tricíclicos, mas com poucos problemas de tolerabilidade e segurança. Apresentam diferenças significantes no perfil farmacodinâmico e farmacocinético e sua potência na inibição da recaptção de serotonina tem variedade, assim como a capacidade seletiva quanto a noradrenalina e dopamina (MORENO; MORENO; SOARES, 1998).

Por último, os novos antidepressivos que não se incluem nestas classes podem ser agrupados como **atípicos**, pois exercem efeitos mistos, e atuam tanto na neurotransmissão noradrenérgica quanto na serotoninérgica (por exemplo, *duloxetina* e *venlafaxina*, também chamados de *inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina*) ou então apresentam ações inibidoras da captação de dopamina e noradrenalina (por exemplo, *bupropiona*). A *bupropiona* é um antidepressivo utilizado especialmente na síndrome de dependência ao tabaco. É o único fármaco efetivo e seguro aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de dependência a nicotina. Alivia sintomas decorrentes da abstinência, como irritabilidade, depressão e problemas de concentração (BRUNTON, 2006; BRASIL, 2007; BRITISH..., 2011a).

Diante dessas classes, o profissional atualmente dispõe de variedade de antidepressivos com eficácia e velocidade de início de resposta clínica símeles, mas

com diferentes perfis de efeitos adversos. Assim, a escolha do antidepressivo não deve estar baseada apenas na eficácia, mas em outros critérios que envolvam segurança, tolerabilidade, toxicidade no caso de dose excessiva e custo (WANNMACHER, 2010; BARBUI *et al.*, 2007).

Alguns estudos mostram o cenário da prática do uso de antidepressivos ao longo dos anos, como é o caso de Pelotas - RS. Em 1994, em estudo transversal de base populacional, incluindo indivíduos da área urbana, com idade igual ou superior a quinze anos, foi encontrado prevalência de 1,2% no uso de antidepressivos; em 2003, um estudo de comparação apresentou um aumento três vezes maior, 3,1%, no uso destes fármacos. Em 2006, a amostra foi composta por adultos, acima de 40 anos e a prevalência atingiu 9,3% dos entrevistados. O consumo de antidepressivos associou-se ao gênero feminino, de grau socioeconômico mais alto e a não estar exercendo uma atividade de trabalho. Os ISRS foram os mais consumidos (60,2%), seguidos dos tricíclicos (31,7%) (GARCIAS *et al.*, 2008).

Em Boston, um estudo realizado a partir de dados registrados em uma farmácia de um centro médico acadêmico, entre 1996 a 1999, constatou que 67% dos pacientes de ambulatório em tratamento com antidepressivos eram mulheres, 95% com idade entre 20 e 65 anos e destes 53% foram tratados com ISRS e 7% com tricíclicos. Cerca de 46% dos pacientes receberam tratamento adequado, definido como a prescrição com a menor dose efetiva e com duração mínima de noventa dias. Pacientes tratados com ISRS apresentavam maiores índices de adequação do que os que recebiam tricíclicos (51% e 27% respectivamente) (WEILBURG *et al.*, 2003).

No Chile, o consumo de antidepressivos em doses diárias definidas (DDD) por mil habitantes aumentou linearmente em 470% de 1992 a 2004, sendo também os ISRS (79%) os mais comumente prescritos (JIRON; MACHADO; RUIZ, 2008).

2.3 Riscos do uso de antidepressivos

Os **antidepressivos tricíclicos** têm afinidade pelos receptores muscarínicos, histaminérgicos e adrenérgicos, sendo significantes para a maioria de seus efeitos adversos. O bloqueio dos receptores para histamina₁ - ação histaminérgica - provoca sedação e ganho de peso. O bloqueio dos receptores colinérgicos

muscarínicos M1 - ação anticolinérgica - produz boca seca, visão turva, retenção urinária e obstipação intestinal. Podem bloquear receptores colinérgicos M3 e interferir com as ações da insulina. O bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgico provoca hipotensão ortostática e tontura. Também bloqueiam fracamente os canais de sódio sensíveis a voltagem no coração e no cérebro, o que em casos de intoxicação por dose excessiva, é o responsável por arritmias cardíacas, parada cardíaca, coma e convulsões. Todos esses efeitos contribuem para que esses agentes sejam bem menos tolerados, e têm maior índice de abandono do que os ISRS (MORENO; MORENO; SOARES, 1999; STAHL, 2010).

Os tricíclicos podem ser considerados uma das mais importantes causas de mortalidade por prescrição e, de acordo com Jacob (2008), continuará sendo responsável por mais mortes do que todos os outros antidepressivos juntos, em razão de seu amplo emprego de prescrição para depressão e demais indicações. Vale notar que mortes relatadas por doses excessivas de antidepressivos declinaram de 73 por 10.000 ingestões notificadas para 32 por 10.000 em 2003 por causa do aumento de uso dos ISRS. Doses excessivas de tricíclicos apresentaram maiores índices de internações do que os ISRS (78,7% e 64,7% respectivamente) e maior coeficiente de mortalidade (0,73% e 0,14% respectivamente). Em geral, a maioria dos casos de fatalidades em hospitais provocadas por doses excessivas de antidepressivos são secundárias à hipotensão refratária e progridem rapidamente e de modo imprevisto com risco de morte cardiovascular e toxicidade neurológica dentro de uma hora.

Devem ser usados com cautela em pacientes com doença cardiovascular, pelo risco de arritmia, ou em pacientes com comorbidades tais como hipertireoidismo, feocromocitoma, epilepsia e diabetes. Como possuem atividade anticolinérgica também devem ser usados com cuidado em pacientes com hiperplasia da próstata, obstipação crônica, glaucoma de ângulo fechado e retenção urinária. Os idosos são mais expostos aos efeitos adversos dos tricíclicos, portanto doses mais baixas devem ser empregadas e seguir com acompanhamento rigoroso (BRITISH..., 2011a).

Metanálise de 35 estudos que compararam baixas doses de tricíclicos (75-100mg/dia) com placebo e de 6 estudos que compararam baixas doses e doses padrão de tricíclicos (acima de 100mg/dia) mostraram que baixas doses são mais eficazes do que placebo. Doses padrão e doses mais altas não apresentaram efeitos

adicionais e geraram mais abandono por causa de efeitos adversos. Então, a administração de doses baixas de tricíclicos deve ser uma prática defendida (FURUKAWA; MCGUIRE; BARBUI, 2009).

Já os **IMAO** têm nos efeitos adversos e nas interações medicamentosas e com alimentos sua limitação de uso. Frequentemente causam hipotensão postural, tontura, hiperpirexia, agitação e insônia. As interações nocivas com outros fármacos (aminas simpatomiméticas, tricíclicos, descongestionantes) e com alimentos e bebidas ricas em tiramina (cerveja, vinho tinto, queijos envelhecidos, iogurtes, bananas, chocolates, figos e bebidas com cafeína), levam a crise hipertensiva grave ou até fatal. O perigo da interação persiste por até duas semanas depois de ter sido interrompido o tratamento (WANNMACHER, 2010).

Os **ISRS**, em razão de maior ação seletiva, apresentam perfis mais toleráveis de efeitos adversos, diferem apenas quanto à frequência de alguns eventos adversos e velocidade de início de ação. Em geral, são frequentemente informados efeitos gastrintestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia), psiquiátricos (agitação, ansiedade, insônia, alternância com mania, nervosismo), alterações do sono, fadiga, efeitos neurológicos (tremores, efeitos extrapiramidais), perda ou ganho de peso, disfunções sexuais e reações dermatológicas. No entanto, os ISRS não são fármacos idênticos e exibem significantes diferenças entre a frequência dos principais efeitos adversos (GARTLEHNER *et al.*, 2008; MORENO; MORENO; SOARES, 1999).

Esses fármacos devem ser usados com cautela em pacientes com epilepsia, doenças cardíacas, diabetes *mellitus*, glaucoma de ângulo fechado, história de mania ou hemorragias, principalmente gastrintestinais. São contraindicados se o paciente iniciar fase maníaca (BRITISH..., 2011a).

Um estudo mostrou aumento do risco de fraturas ósseas em pacientes tratados com ISRS. Outro dado relevante é que o número necessário para danos (NNH) no uso de ISRS ou tricíclicos de amina secundária é 220 e 250 respectivamente para fraturas de quadril em idosos (FURUKAWA *et al.*, 2009).

Os antidepressivos **atípicos**, como a bupropiona, deve ser usada com cautela em idosos e em pacientes com predisposição a convulsões. Seus efeitos adversos incluem boca seca, distúrbios gastrointestinais, agitação, ansiedade, dor de cabeça e insônia. É contraindicada no período de retirada de BDZ e álcool, cirrose hepática grave, tumor no sistema nervoso central, histórias de convulsões, distúrbios

alimentar ou transtornos bipolares. Já a venlafaxina e a duloxetine - inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (INRS) - apresentam algumas características semelhantes. Devem ser usadas com cautela em pacientes com doenças do coração, diabetes, glaucoma de ângulo fechado, história de epilepsia, mania ou distúrbios de sangramento. Seus efeitos adversos mais comuns incluem obstipação, náuseas, anorexia, hipertensão, palpitação, alterações nos níveis de colesterol, tontura, boca seca, tremores, disfunções sexuais, distúrbios menstruais e visuais. A venlafaxina é contraindicada para pacientes com risco de arritmias cardíacas e hipertensão arterial não controlada (BRITISH..., 2011a).

2.4 Farmacoterapia da depressão

Os antidepressivos constituem o tratamento de escolha para os episódios de depressão maior. No entanto, análise de seis ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados, de duração relativamente curta, incluindo imipramina e paroxetina, realizados na Filadélfia, indica que a magnitude dos benefícios dos antidepressivos varia de acordo com a gravidade dos sintomas. Sugere-se que o padrão de tratamento atual para depressão possa ter pequeno ou nenhum benefício terapêutico comparado a placebo em pacientes com depressão leve ou moderada. Somente aqueles com sintomas mais graves teriam um benefício significativo. (CASSELS, 2010).

Revisão sistemática demonstrou que todos os antidepressivos melhoram os sintomas de depressão comparado com placebo, porém os resultados mais robustos são aqueles obtidos no tratamento da depressão moderada a severa. Então, a decisão do tratamento precisa ser feita individualmente, de acordo com o paciente e seu médico (BARBUI *et al.*, 2007)

Os achados também não permitem concluir sobre diferenças clínicas relevantes quanto a eficácia dos antidepressivos disponíveis, então se torna prudente escolher o fármaco de acordo com a tolerabilidade específica de cada paciente, e isto significa buscar o fármaco certo para o paciente certo no tempo certo para a condição certa com mínimos efeitos adversos (GARTLEHNER *et al.*, 2008; LAMOURE, 2009b; STAHL, 2010).

As opções farmacoterapêuticas continuam sendo cada vez mais modificadas e ampliadas. Há muitos anos, os tricíclicos, especialmente a amitriptilina, têm sido considerados um dos componentes de referência para o tratamento farmacológico da depressão. Entretanto, novos fármacos tricíclicos, componentes heterocíclicos e ISRS foram introduzidos no mercado com alegações de um perfil mais a favor da tolerabilidade e eficácia. A proporção de pacientes que apresentaram melhora depois de seis a oito semanas de terapia é muito próximo para amitriptilina e ISRS, porém a amitriptilina foi associada a mais efeitos adversos e maior taxa de abandono. Alguns dados sugerem que deveria ser prescrita a pacientes com depressão grave junto de melancolia ou a pacientes admitidos em hospitais pela gravidade dos sintomas. Pacientes internados responderam melhor a amitriptilina (NNT=24) do que pacientes de ambulatório (NNT=200) em comparação aos antidepressivos controles (GUAIANA; BARBUI; HOTOPF, 2009; WANNMACHER, 2010).

Além disso, a amitriptilina induz à maior sedação do que os outros tricíclicos sendo mais vantajoso utilizá-la em pacientes com insônia terminal. Já a clomipramina é a que apresenta menor cardiotoxicidade e a nortriptilina menor hipotensão postural (BRASIL, 2010b).

Na busca de fármacos mais seletivos, desprovidos de propriedades farmacológicas relacionadas aos efeitos adversos dos tricíclicos, provocados principalmente pela ação anticolinérgica, antiadrenérgica e anti-histaminérgica, surgem os **ISRS**, os quais durante os últimos vinte anos, têm se tornado progressivamente os antidepressivos mais prescritos, chegando ao ponto de se dizer que são feitas até seis prescrições por segundo para esses fármacos (STAHL, 2010).

A fluoxetina é o protótipo do grupo de antidepressivos conhecido como ISRS. Depois de seu lançamento, tornou-se o agente mais prescrito em várias partes do mundo e passou a ser considerado como tratamento de moda, adquirindo popularidade na mídia (CIPRIANI *et al.*, 2009b).

Entretanto, revisão da Cochrane concluiu que não há diferenças clínicas significante de efetividade entre ISRS e tricíclicos, porém os ISRS apresentam reduzido índice de abandono e são mais bem tolerados. Não há também diferenças de efetividade entre os agentes ISRS, entretanto, destacou algumas diferenças em termos de tolerabilidade, como por exemplo, a fluoxetina foi associada à maior

agitação, perda de peso e reações dermatológicas do que os outros fármacos deste grupo. A sertralina foi mais bem tolerada quanto a efeitos adversos e comprovações atuais sugerem que a sertralina poderia ser forte candidata como primeira escolha de antidepressivo para pessoas com depressão maior (CIPRIANI *et al.*, 2009a).

Os ISRS são também comumente prescritos para o tratamento de depressão em crianças e adolescentes. A fluoxetina foi o único ISRS que em três ensaios mostrou ser efetivo em reduzir os sintomas da depressão quando comparadas com placebo. A redução parece ser modesta e o benefício em potência deve ser balanceado com os achados de que os ISRS estão associados ao aumento de comportamentos suicidas (HETRICK *et al.*, 2009).

A depressão em crianças apresenta elevado grau de remissão espontânea. Seu tratamento está em debate há anos e a controversão ainda persiste. Portanto, o tratamento farmacológico seria uma opção posterior à psicoterapia, sendo reservado apenas para os casos mais graves e persistentes de crianças com mais de dez anos de idade, sob cuidadoso acompanhamento clínico, por tempo limitado, em combinação com psicoterapia (WANNMACHER, 2010).

Já o tratamento farmacológico no idoso requer cuidados especiais. Revisão sistemática da Cochrane de antidepressivos versus placebo para tratamento de depressão em idosos concluiu que aproximadamente 50%-60% dos idosos apresenta melhora clínica ao tratamento com antidepressivos, no entanto, são mais propensos aos efeitos cardiovasculares e anticolinérgicos de alguns antidepressivos que podem afetar a efetividade do tratamento seja em curto ou longo período. Os ISRS e os tricíclicos apresentaram a mesma eficácia, porém há diferentes taxas de abandono e perfis de efeitos adversos principalmente quando se comparam efeitos gastrintestinais (MOTTRAM; KENNETH; STROBI, 2009).

Entre os antidepressivos atípicos, por exemplo, a bupropiona tem a vantagem de apresentar menos disfunção sexual e desconforto gastrintestinal, porém deve ser evitado em pacientes com histórias de convulsão. Os INRS também apresentam perfil de segurança, tolerabilidade e efeitos adversos semelhantes aos ISRS, porém tem sido associado a aumento da pressão arterial. Podem ser usados particularmente em pacientes com significativa fadiga e síndromes de dor ou então em pacientes que não responderam aos ISRS (BHALLA; BHALLA, 2010).

Os IMAO têm limitado papel na depressão típica, por falta de comprovada superioridade, acrescida de efeitos adversos comuns e interações farmacológicas

graves e com alimentos. Pacientes fóbicos ou com depressão atípica com características hipocondríacas ou histéricas parecem responder melhor aos IMAO. Em estudos abertos e ensaios clínicos, a moclobemida, inibidora reversiva da MAO, mostra efeito antidepressivo, sugerindo eficácia semelhante aos tricíclicos clássicos. A incidência de efeitos adversos e interações com a moclobemida é bem menor do que com os inibidores irreversíveis da MAO (BARBUI *et al.*, 2007; WANNMACHER, 2010).

O uso de estabilizadores de humor, como o lítio, não tem superioridade de resultados quanto aos antidepressivos no controle da depressão e deve ser utilizado somente na prevenção de episódios depressivos recidivantes de depressão bipolar e unipolar. Além disso, necessita de um difícil ajuste de doses e seus efeitos adversos são mais sérios (BRASIL, 2010b).

Diretriz da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão, revisada em 2009, recomenda que para depressão leve, os antidepressivos não devem ser empregados, indicando-se apenas psicoterapia. Para distímia e depressão moderada a grave, os antidepressivos representam primeira linha de tratamento. Os ISRS são a primeira opção, pois são bem tolerados e seguros em caso de dose excessiva. A mirtazapina, reboxetina e venlafaxina são também seguros e bem tolerados. A pacientes internados com depressão grave, recomenda-se preferentemente tricíclicos ou venlafaxina. A estratégia utilizada quando o paciente não responde, consiste em aumentar a dose, intensificação de efeito com lítio ou triiodotironina, associação de antidepressivos, mudança de antidepressivo, eletroconvulsoterapia e/ou associação com psicoterapia. A duração do tratamento deve ser de pelo menos dois a três meses, conhecida como fase aguda, que tenciona a diminuição ou eliminação total dos sintomas depressivos. A fim de sustentar a melhora clínica recomenda-se seguir o mesmo tratamento por quatro a seis meses a fim de evitar recaída², é a chamada fase de continuação. Finalmente, a fase de manutenção que deve ser seguida pelos pacientes que tem história de recorrência³ de episódios depressivos durante um ano ou mais (FLECK *et al.*, 2009).

Diretrizes Clínicas da Associação Psiquiátrica Canadense, de 2001, para tratamento da depressão recomenda os ISRS como primeira linha de tratamento.

2 Retorno do episódio depressivo no período de até 6 meses após de remissão dos sintomas (STAHL, 2010).

3 Retorno dos sintomas depressivos 6 meses após da remissão dos sintomas (STAHL, 2010).

Agentes com ações noradrenérgicas ou mistas como bupropiona, mirtazapina, venlafaxina, trazodona e moclobemida representam classes alternativas. Já os tricíclicos e os IMAO são indicados em casos refratários. Alterações no tratamento só devem ser feitas depois de quatro semanas do início da terapia antidepressiva. Quando o paciente não responde, ou responde parcialmente, pode-se aumentar a dose, substituir por outro antidepressivo, associar com lítio ou triiodotironina. A combinação de antidepressivos deve ser considerada apenas em casos refratários e também a eletroconvulsoterapia, especialmente em pacientes gravemente doentes ou com tendência suicida aguda. A manutenção do tratamento deve ser feita com o mesmo medicamento, na mesma dose por pelo menos seis meses após da remissão clínica (KENNEDY *et al.*, 2001).

Nos Estados Unidos, as diretrizes da prática clínica para tratamento da depressão, de 2006, também recomendam como primeira linha de tratamento para depressão maior, os ISRS, INRS, mirtazapina e bupropiona. Os tricíclicos são menos utilizados por causa de seus efeitos adversos e os IMAO devem estar restritos àqueles pacientes que não responderam a outros tratamentos. Aos pacientes resistentes ou parcialmente respondentes, pode-se associar ISRS com bupropiona, mirtazapina ou buspirona; tricíclico com triiodotironina ou lítio; tricíclico com ISRS (tratamento chamado de “*jump-start response*”) ou então antidepressivos mais antipsicóticos atípicos. Essas estratégias devem ser utilizadas com cautela e sob rigoroso acompanhamento, pois podem apresentar sérias interações medicamentosas. Lítio mais ISRS pode causar síndrome serotoninérgica⁴; ISRS mais tricíclico aumenta os níveis séricos dos tricíclicos e podem causar morte súbita, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio. A maioria das pessoas precisa permanecer em tratamento durante 6 a 12 meses depois de adequada melhora dos sintomas. Para depressão leve a moderada, recomenda-se primeiramente psicoterapia (DEPRESSION..., 2006).

Na Inglaterra e no País de Gales, as diretrizes clínicas do *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, de 2009, recomenda a combinação de antidepressivos mais psicoterapia para depressão moderada a grave. Os ISRS ou os antidepressivos de nova geração constituem primeira linha de

4 Atividade que dá potência à serotonina, mas pode desencadear reações como inquietação semelhante à acatisia, contrações musculares, hiper-reflexia, sudorese, calafrios, tremores, convulsões e coma (BRUNTON *et al.*, 2006).

tratamento. Posteriormente, consideraram-se os menos tolerados como a venlafaxina, tricíclicos ou IMAO. As combinações recomendadas para antidepressivos referem-se ao lítio, antipsicóticos (quetiapina, risperidona e olanzapina) ou outro antidepressivo como a mirtazapina ou mianserina. Se o paciente apresentar efeitos adversos já no início do tratamento, deve-se acompanhar de perto e se os sintomas forem leves, suspendê-lo e substituir por outro antidepressivo, ou associar com BDZ se ansiedade, insônia e agitação forem as queixas principais. O NICE recomenda não utilizar estes esquemas mais do que por duas semanas pelo risco de dependência. Se a resposta não ocorrer ou for mínima depois de quatro semanas, indica-se como estratégia aumentar a dose, substituir por outro antidepressivo ou utilizar as combinações recomendadas. O tratamento deve ser continuado por seis meses após remissão dos sintomas. Não utilizar antidepressivos para depressão leve em razão de discreta relação risco-benefício a favor, a menos que o paciente tenha histórico de depressão moderada ou grave. Quando for necessário mudar o antidepressivo, alguns cuidados são importantes. Se a mudança for de fluoxetina para outro antidepressivo, ter em conta que a fluoxetina tem meia-vida longa (em torno de uma semana). Se for de fluoxetina ou paroxetina para tricíclico, ambas inibem o metabolismo dos tricíclicos. Se for um novo tricíclico ou IMAO, há risco de síndrome serotoninérgica. Se a troca for para um IMAO de uso irreversível, é necessário um período de *washout*⁵ de duas semanas para se prescrever outro antidepressivo (DEPRESSION..., 2009).

Diretrizes clínicas da Nova Zelândia e Austrália, de 2004, recomendam para depressão leve, psicoterapia, e para distímia ou depressão moderada, psicoterapia e/ou uso de ISRS. Quanto a depressão grave, indica-se como primeira linha de tratamento os ISRS, venlafaxina, nefazodona e tricíclicos. Se o paciente não apresentar resposta ou responder parcialmente, a segunda linha dá ênfase a que em caso de uso de tricíclico ou venlafaxina, deve-se aumentar a dose; se o emprego for de ISRS ou nefazodona, substituir por tricíclico ou venlafaxina ou então adicionar lítio ou aplicar eletroconvulsoterapia. Depois da remissão dos sintomas continuar por um ano, se for o primeiro episódio ou se for recorrência avaliar a cada três meses durante três anos (AUSTRALIAN..., 2004).

⁵ Período de eliminação (DEPRESSION..., 2009).

2.5 Benzodiazepínicos

Os BDZ são fármacos que apresentam importantes efeitos na redução da ansiedade, na indução do sono, na sedação e no efeito anticonvulsivo. Agem promovendo a ligação do principal neurotransmissor inibitório, o ácido gama-aminobutírico (GABA) a receptores GABA do subtipo GABA-A, que ocorrem em forma de canais de cloreto de múltiplas subunidades, regulados por ligantes. Intensificam as correntes iônicas induzidas pelo GABA através desses canais, dando potência, assim, ao efeito inibitório do GABA. São geralmente classificados de acordo com seu tempo de meia-vida. Os BDZ de ação curta (midazolam) apresentam tempo de meia-vida menor que 6 horas, os de ação intermédia (clordiazepóxido, alprazolam, lorazepam, clonazepam, nitrazepam, bromazepam, clobazam) de 6 a 24 horas e, por último, os de ação longa (diazepam, flurazepam) que apresentam meia-vida igual ou superior a 24 horas (BRUNTON, 2006; KLASCO, 2011).

O clordiazepóxido foi o primeiro BDZ a ser introduzido no mercado, em 1960, cinco anos após da descoberta de seus efeitos ansiolíticos, hipnóticos e miorrelaxantes. Na época apresentavam numerosas vantagens sobre os barbitúricos, até então utilizados para estas finalidades, mas possuíam muitos efeitos adversos. Comparados a estes últimos, os BDZ apresentavam poucos riscos de intoxicação e dependência, fatores estes que propiciaram rápida aceitação por médicos (BERNIK, 1999).

Nos anos subsequentes, foram observados os primeiros casos de uso abusivo, além de desenvolvimento de tolerância⁶, de síndrome de abstinência⁷ e de dependência⁸ pelos usuários crônicos de BDZ. Tais comprovações modificaram a atitude da sociedade em relação aos BDZ que, do auge do entusiasmo dos anos 1970, passou-se à restrição de uso na década seguinte (ORLANDI; NOTO, 2005).

6 Redução da resposta do fármaco depois de administrações repetidas (BRUNTON *et al.*, 2006).

7 Reações psicológicas e fisiológicas à cessação abrupta de um fármaco que provoca dependência (STAHL, 2010).

8 Estado fisiológico de neuroadaptação produzido pela administração repetida de um fármaco, tornando necessária sua administração continuada para impedir o aparecimento da síndrome de abstinência (STAHL, 2010).

Todavia, os BDZ estão entre os produtos farmacêuticos mais usados no mundo todo, havendo estimações de que entre 1% e 3% de toda a população ocidental já os tenha consumido regularmente por mais de um ano. Em 2001, no mundo todo foram consumidas 26,74 bilhões de doses diárias e 6,96 milhões de doses como hipnóticos (ANDRADE, 2004).

Estima-se que o consumo de BDZ dobra a cada cinco anos. Entre os diversos derivados de BDZ, o diazepam destaca-se com 34 milhões de prescrições já em 1991. Atualmente, é o princípio ativo de 50% das prescrições de psicoativos no Brasil e pesquisas sugerem que possa haver maior possibilidade de sobreprescrição ou uso abusivo do que de não adesão a terapêutica (AUCHEWSKI *et al.*, 2004; BRASIL, 2010b).

O consumo crescente de BDZ pode ser resultado de período particularmente turbulento que caracteriza as últimas décadas. A insuficiente capacidade da sociedade moderna de suportar o estresse, a velocidade de introdução de novos fármacos no mercado e a pressão propagandística crescente da indústria farmacêutica ou, ainda, hábitos de prescrição inadequada de médicos podem ter contribuído para o aumento da procura pelos BDZ (AUCHEWSKI *et al.*, 2004).

Estão indicados para alívio da ansiedade generalizada em curto prazo (duas a quatro semanas somente), em distúrbios de pânico resistentes ao tratamento com antidepressivos e na opção de terapia adjunta com antidepressivos, a fim de evitar piora de sintomas. Além disso, deve ser usado para insônia somente quando for grave, incapacitante e estiver causando sofrimento extremo ao paciente. São inapropriadamente empregados para sintomas relacionados ao estresse, infelicidade, depressão e psicose (BRITISH..., 2011b).

O tratamento deve ser limitado à menor dose possível durante o menor tempo, para evitar dependência física e síndrome de abstinência (BRASIL, 2010b).

2.6 Riscos do uso de benzodiazepínicos

Esses fármacos são muito efetivos em tratamentos em curto prazo para ansiedade e insônia, mas em longo prazo, os riscos de efeitos adversos como dano nas capacidades cognitivas, problemas de memória, mudanças de humor e doses

excessivas se misturadas com outros fármacos podem superar seus benefícios. A dependência pode se desenvolver em poucas semanas ou meses de uso regular. A terapia de manutenção de BDZ mostra eficácia em transtornos de ansiedade, porém expõe o paciente a um risco significativo de desenvolver dependência e síndrome de abstinência quando houver interrupção seu uso (DENIS *et al.*, 2009).

Os BDZ de meia-vida longa causam efeito residual durante o dia e repetidas doses tendem a ser acumuladas. Já os de ação curta provocam mais fenômenos de abstinência (BRITISH..., 2011b).

Estima-se que a dependência ocorra em aproximadamente 1/3 dos pacientes que recebem prescrição regular de BDZ por quatro semanas ou mais. A gravidade de sintomas de descontinuação depende de algumas variantes relacionadas aos BDZ (doses elevadas, longo tempo de uso, meia-vida) e aos pacientes (intensa ansiedade e depressão, história de síndrome de pânico, de abuso de drogas e álcool e de insucesso na retirada do fármaco em outra ocasião). Estudos com pacientes dependentes assistidos por psiquiatras na atenção primária sugerem que somente metade daqueles que tentam suspender o BDZ obtêm sucesso (FURUKAWA *et al.*, 2009).

O tratamento atual para a síndrome de retirada de BDZ consiste em tratamento adequado dos sintomas contínuos de ansiedade e depressão, utilização de esquema de retirada gradual ou administração de uma dose equivalente de BDZ de meia vida longa se houver obstáculos na terapia de retirada do BDZ de meia-vida curta. A retirada gradual de um BDZ de meia-vida longa parece aumentar índices de retirada com sucesso (DENIS *et al.*, 2009).

Vários estudos sugerem que a tolerância aos BDZ se desenvolve quanto aos efeitos sedativos e de incoordenação motora, mas não com respeito ao efeito ansiolítico. Um estudo de coorte sobre a associação entre a primeira prescrição de BDZ em idosos e subsequente internação por causa de quedas revelou NNH de 110 a 190. Internações por acidentes de trânsito com pacientes em tratamento com BDZ há dois meses sugerem NNH de 2900 (FURUKAWA *et al.*, 2009).

Os médicos devem ponderar os riscos e benefícios de prescrever BDZ, pois os riscos aumentam com a idade do paciente. Pacientes idosos são particularmente mais sujeitos a receber BDZ, é mais fácil se perceber os benefícios, mas também mais difícil de descontinuar o uso. Deficiências cognitivas e psicomotoras são

ocorrências incontestáveis. Acidentes com veículos motores, quedas e fraturas de quadril têm sido associadas ao uso de BDZ em idosos (VALENSTEIN *et al.*, 2004).

Análise de prescrições de ambulatório de psicotrópicos sob padrão pela Secretaria da Saúde de Ribeirão Preto, 2004, verificou que o mais consumido foi o diazepam, com 96,8 DDD/10.000 hab./dia (SEBASTIÃO; PELA, 2004).

Um estudo sobre o uso prolongado de diazepam em idosos atendidos na rede pública de Tatuí, SP, constatou que 92,8% utilizavam diazepam na dose de 10 mg/dia sob diagnóstico de ansiedade e insônia, por tempo mediano de 60 meses. Aqueles que tentaram não mais utilizá-lo (97,4%) informaram sintomas de síndrome de abstinência, sugerindo que a dose empregada e o longo tempo de tratamento não propiciavam elevação de bem-estar, tampouco seguiam as recomendações de revisões sistemáticas, cujas conclusões são contrárias ao uso prolongado de BDZ de meia-vida longa em idosos, uma vez que benefícios são inferiores aos riscos (CRUZ *et al.*, 2006).

Índices elevados de dispensa de BDZ (7,5%) também foram encontradas na atenção primária de Campinas, sendo também averiguado longo tempo de uso e esparsas reavaliações dos tratamentos (SANTOS, 2009).

Segundo Orlandi e Noto (2005), a falta de informação, de esclarecimento, a baixa percepção das consequências deletérias e de riscos envolvidos na utilização indevida destes medicamentos, por parte de médicos, farmacêuticos e usuários, produzem uso arraigado e irracional.

2.7 Terapia combinada de antidepressivos e benzodiazepínicos

A depressão frequentemente é acompanhada de ansiedade. Mais da metade de pacientes com depressão apresentam também diagnóstico de distúrbio de ansiedade, que pode ser fator de risco para depressão maior, e o contrário também é verdadeiro. Muitos agentes usados para tratar depressão também apresentam efeito ansiolítico. ISRS, INRS, bupropiona e mirtazapina são considerados agentes de primeira linha de tratamento, pois eles também tratam os sintomas psicológicos da ansiedade. Tricíclicos são considerados de segunda linha, dado seu perfil de segurança e tolerabilidade menores (LAMOURE, 2009a).

Dez ensaios clínicos de alta qualidade mostraram não haver diferenças relevantes de eficácia para melhorar a ansiedade entre os antidepressivos de segunda geração como fluoxetina, paroxetina e sertralina; sertralina e bupropiona; sertralina e venlafaxina; citalopram e mirtazapina; ou nefazodona e paroxetina (GARTLEHNER *et al.*, 2008).

Todavia, prescrições combinadas são muito comuns em muitas partes do mundo. Por exemplo, um estudo multicêntrico feito no Japão constatou que aproximadamente 60% dos pacientes que consultaram um psiquiatra pela primeira vez com depressão maior tiveram prescrição de BDZ em adição a um antidepressivo. Nos Estados Unidos, um em cada três pacientes que receberam tratamento farmacológico com antidepressivos também usou simultaneamente um tranquilizante (FURUKAWA *et al.*, 2009).

Segundo Kanba (2004), o uso concomitante de um ansiolítico na terapia inicial antidepressiva é frequentemente necessária, pois a fase aguda da depressão é acompanhada de ansiedade, insônia e irritabilidade. O uso dos BDZ aliviaria tais sintomas de ansiedade e irritabilidade.

Além disso, o início do efeito de qualquer antidepressivo é lento, e até pode ocorrer piora do quadro nos primeiros dias. É importante para o sucesso do tratamento informar o paciente quanto a essa eventualidade. Assim, BDZ podem ser empregados concomitantemente nas primeiras semanas, durante a latência dos antidepressivos (GUIMARÃES, 2010).

A fase inicial do tratamento para depressão maior constitui um desafio clínico importante, pois os agentes antidepressivos demoram tipicamente 2-4 semanas para fornecer benefício substancial, período em que o paciente continua a sofrer, podendo deixar o regime de tratamento, e se tornar ainda mais desanimado, com propensão ao risco de suicídio (SMITH *et al.*, 1998).

Os BDZ são extensivamente prescritos para depressão na prática clínica. Não apresentam qualquer efeito antidepressivo, mas isso não significa que esses fármacos não tenham lugar no tratamento para depressão. Análises de resposta de sintomas mostram que os BDZ são mais efetivos para alívio da insônia, ansiedade e agitação, mas não atuam de modo significativo sobre o humor, o grau de interesse (anedonia) e idealizações ou tentativas de suicídio. Por exemplo, a potência terapêutica antidepressiva de um tricíclico é nitidamente superior ao de um BDZ, mas seus efeitos adversos acarretam elevados índices de abandono e de falta de

adesão, então a possibilidade da combinação de tricíclico e BDZ deve ser explorada como tratamento mais eficiente. O benefício da terapia combinada é apontado no início do tratamento, pelo alívio de insônia e ansiedade, porém a partir da quarta semana o benefício se perde (JOHNSON, 1985).

Revisão sistemática também concluiu que a combinação de antidepressivos tricíclicos e BDZ aumenta a resposta em até uma semana comparado com antidepressivos somente, entretanto essa diferença não foi relevante na sexta semana (BARBUI *et al.*, 2007).

Atualmente, a prática de acrescentar um BDZ a um tratamento antidepressivo ganhou um valor especial desde que os ISRS foram considerados como primeira linha de tratamento para depressão maior. Os ISRS comumente causam efeitos adversos como agitação e distúrbios do sono. A elevada potência de BDZ (clonazepam, alprazolam, lorazepam) são frequentemente usados na prática clínica concomitantemente com ISRS para tratar depressão maior. Um ensaio clínico controlado randomizado, duplo cego, realizado com 80 pacientes adultos com depressão maior, durante oito semanas, concluiu que a adição de clonazepam em baixas doses (0,5 mg-1,0 mg/dia) à fluoxetina (20 mg/dia) era segura e mais eficaz do que a monoterapia com fluoxetina no início do tratamento (as primeiras três semanas) no caso de depressão maior. Essa estratégia pode reduzir o sofrimento durante o início da terapia com ISRS, ao suprimir a ansiedade e insônia, muitas vezes sentida durante a latência de ação do fármaco e também pode estar associada a um índice mais baixo de eventos adversos. A terapia combinada resultou em maior adesão, supressão parcial dos efeitos adversos dos ISRS e possivelmente redução do risco de suicídio no início do tratamento (SMITH *et al.*, 1998).

Em 2009, foi realizada uma análise *post hoc* deste mesmo ensaio clínico, a fim de examinar os benefícios da terapia combinada versus monoterapia para pacientes com depressão mais ansiedade e para pacientes com depressão sem ansiedade. A condição de depressão mais ansiedade não se constituiu em preditor ou moderador para melhora dos sintomas da terapia combinada versus monoterapia. Os resultados não demonstraram diferença estatisticamente significativa para a condição de depressão mais ansiedade. Entretanto, a vantagem da fluoxetina mais clonazepam comparada com fluoxetina somente, foi numericamente maior na remissão dos sintomas, sugerindo que um em cada três pacientes com depressão

ansiosa se beneficia da terapia combinada (NNT=3) e um em cada dez pacientes sem depressão ansiosa (PAPAKOSTAS *et al.*, 2010).

Londborg *et al.*, 2000, realizou ensaio clínico controlado randomizado, duplo cego, com 80 pacientes adultos com depressão maior, em tratamento com fluoxetina 20mg mais placebo ou fluoxetina 20mg mais clonazepam 0,5-1,0 mg, durante oito semanas, e concluiu que a terapia combinada de fluoxetina e clonazepam foi superior à monoterapia com fluoxetina na diminuição da ansiedade, dos distúrbios do sono e na velocidade da redução dos sintomas depressivos ao longo das três primeiras semanas. Portanto, a terapia combinada de ISRS e BDZ tem maior tolerabilidade e rapidez de ação.

Metanálise envolvendo dez estudos com 731 pacientes mostra que os pacientes em terapia combinada de antidepressivo mais BDZ apresentam maior resposta aos sintomas depressivos e menor índice de abandono na primeira, segunda e quarta semana de tratamento do que aqueles em monoterapia. Análise sugere que entre oito pacientes tratados com terapia combinada ao longo de 4 semanas, um se beneficia, apresentando melhora de 50% ou mais na linha de base da gravidade da depressão. A partir da sexta a oitava semana, o risco relativo não foi significativo. Somente na redução da gravidade da ansiedade, a terapia combinada foi significativamente superior até a sexta a oitava semana. Estes autores ainda referem que os benefícios de adicionar um BDZ a um antidepressivo devem ser cautelosamente balanceados contra possíveis danos, incluindo desenvolvimento de dependência, tolerância, propensão a acidentes, teratogenicidade e custo. Posteriormente, a retirada do BDZ do tratamento pode incluir sintomas de descontinuação e também de piora do quadro, possivelmente, pela perda do efeito sinérgico do tratamento ou por desmascarar os efeitos adversos de antidepressivos (FURUKAWA *et al.*, 2009).

Valenstein *et al.* (2004), examinaram o uso de BDZ em grande amostra de pacientes deprimidos tratados no *U.S. Department of Veterans Affairs mental health settings* e seus achados indicaram que 57% dos pacientes com comorbidades de ansiedade receberam BDZ, comparados a 30% sem diagnóstico de comorbidade para ansiedade. Clonazepam foi o BDZ mais frequentemente prescrito, seguido do lorazepam e diazepam. Os idosos foram particularmente mais susceptíveis de receber BDZ. Pacientes recebendo terapia combinada de antidepressivo e BDZ permaneceram mais tempo sob tratamento e responderam mais cedo do que

aqueles pacientes tratados com antidepressivos somente. Comumente receberam longo tempo de tratamento com BDZ em combinação com antidepressivos, um padrão de uso incompatível com as diretrizes recomendadas.

Outro estudo de utilização de psicofármacos em atenção primária, realizado na Catalunha, Espanha, destaca a elevada proporção de pacientes em terapia combinada de antidepressivos e BDZ (57%) versus monoterapia (43%), sendo a combinação de fluoxetina ou paroxetina com alprazolam ou lorazepam as mais utilizadas. Uma vez passado o período de latência para a ação dos antidepressivos, esperava-se a retirada do ansiolítico, no entanto esses pacientes permaneciam sob tratamento combinado há mais de um ano, o que correspondia à manutenção inadequada do tratamento (URGELL *et al.*, 2005).

Em outra investigação sobre persistência (se pacientes continuam ou não o tratamento) e adesão (se os pacientes tomam as doses como instruídas) no tratamento para depressão maior com antidepressivos, verificou-se que o grupo que usava BDZ associado a qualquer antidepressivo apresentou melhor persistência no primeiro mês, mas não nos meses seguintes. Seu efeito ansiolítico e hipnótico de BDZ poderia diminuir os sintomas associados, tais como ansiedade e insônia, antes do início do efeito dos antidepressivos, e conseqüentemente acarretarem maior persistência. Sabe-se que baixa persistência e adesão insuficiente ao tratamento é um grande problema, pois compromete os benefícios da terapêutica antidepressiva (SAWADA *et al.*, 2009).

Estar ciente da escolha do tratamento, de efeitos adversos e de resultados esperados leva a maior envolvimento dos pacientes com o plano de tratamento e conseqüentemente maior adesão e persistência nele. Além disso, ao longo do tempo, esses pacientes podem perceber os sinais de possíveis recaídas e procurar tratamento precocemente (BHALLA; BHALLA, 2010).

2.8 Comissão de Farmacoterapia e Listas de Medicamentos Essenciais

A qualidade do uso de medicamentos está diretamente relacionada à qualidade do serviço de saúde. Os medicamentos têm importante função nos sistemas sanitários e quando utilizados apropriadamente, constituem o recurso

terapêutico mais frequentemente custo-efetivo (ARAÚJO *et al.*, 2008; MARIN *et al.*, 2003).

Muitos países gastam em torno de 30% a 40% de seus orçamentos em saúde, contudo grande parte é desperdiçado com fármacos ineficazes, não seguros e inapropriados, o que pode acarretar efeito terapêutico insuficiente, reações adversas e interações medicamentosas graves. A reforma do cuidado em saúde busca reverter essa situação que está diretamente relacionada com o custo e efetividade do tratamento e consequentemente com os gastos e com a qualidade em saúde (MARQUES, ZUCCHI, 2006).

A Lei Orgânica da Saúde nº 8080/90, dispõe sobre a instituição de uma Política Nacional de Medicamentos, centrada nas ações da assistência farmacêutica integral, como uma das estratégias para a efetiva execução do SUS. O ciclo da Assistência farmacêutica compreende um conjunto de ações inter-relacionadas que envolve a seleção, a programação, a aquisição, o armazenamento, a distribuição e a utilização racional de medicamentos desde a prescrição até o uso (MARIN *et al.*, 2003).

A seleção é o eixo da Assistência Farmacêutica, pois as demais atividades do ciclo são desenvolvidas com base no elenco dos medicamentos selecionados. Os medicamentos selecionados devem apresentar eficácia e segurança comprovadas, ser imprescindível para o tratamento das doenças prevalentes da população, no âmbito municipal, estadual ou nacional, ao menor custo possível. O principal objetivo é limitar o número de medicamentos a serem adquiridos para os diversos níveis de atenção, levando a melhor suprimento, prescrição mais racional, divulgação de informação sobre medicamentos e educação do paciente (COSENDEY *et al.*, 2000; MARIN *et al.*, 2003).

Uma das estratégias para aprimorar a seleção e a utilização de medicamentos é a incorporação e atuação da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) em todos os serviços e sistemas. Trata-se de uma comissão multidisciplinar, capaz de oferecer constantemente consultoria e educação sobre o uso de fármacos, estabelecer procedimentos sobre custo-efetividade dos fármacos, propiciar uma terapêutica farmacológica segura e eficaz, participar na avaliação da qualidade da distribuição, administração e uso de medicamentos, acompanhar as reações adversas, definir estudos de utilização de medicamentos e especialmente, elaborar a seleção dos medicamentos que é a função central da comissão (MARQUES, 2006).

A existência e a atuação da CFT tornam-se imprescindíveis se considerarmos que em razão de grandes diferenças entre os países, não é possível preparar uma lista de medicamentos que seja aplicável e aceitável de modo geral e uniforme no mundo todo. Cabe a cada país a responsabilidade direta da avaliação e adoção de uma lista de medicamentos essenciais de acordo com as necessidades da maioria da população de forma econômica e eficaz. A Lista Modelo de Medicamentos Essenciais elaborada pela OMS, atualmente em sua décima sétima edição, serve como guia para identificar as prioridades de cada país e fazer sua própria seleção (SANTOS, 2001).

A OMS recomenda a formulação de uma lista de medicamentos essenciais por uma comissão nacional, ou seja, uma lista de medicamentos essenciais para tratar e controlar as doenças mais comuns da população, considerando a prevalência de certas doenças, facilidade de tratamento, capacidade e experiência dos profissionais envolvidos com a prescrição, recursos financeiros e fatores genéticos, demográficos e ambientes de cada país. O Brasil elaborou lista pioneira em 1964, e a Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) desde 1983, que hoje se encontra em sua sétima edição. A RENAME, documento norteador para a assistência farmacêutica no país, é referência para estados e municípios selecionarem seus medicamentos. A partir da RENAME, os estados e municípios estabelecem suas relações de fármacos, considerando características epidemiológicas, e traçam um plano de assistência farmacêutica que determina os fármacos que farão parte da Relação Estadual de Medicamentos Essenciais (RESME) e da Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), respectivamente (SANTOS, 2001; MARIN *et al.*, 2003).

Desta forma, torna-se necessário saber se a seleção de medicamentos exige o trabalho da CFT nas secretarias de saúde. No país são grandes os desafios a serem enfrentados neste âmbito, pois, diferente de outros países, a existência das CFT não é obrigatória, seu desempenho não é acompanhado, não é organizado em sociedades científicas e estudos sobre sua composição e atuação ainda são bastante escassos. De acordo com a OMS para gerir uma lista de medicamentos recomenda-se selecionar fármacos de acordo com a maioria das necessidades dos pacientes, evitar duplicações, utilizar critérios fundamentados em provas de eficácia, segurança, qualidade e custo, comparar com as listas de medicamentos essenciais de referência, avaliar a inclusão de novos fármacos quando solicitadas por

profissionais da instituição e não pela indústria farmacêutica, solicitar dados de eficácia, segurança e custo-efetividade dos profissionais que requerem novas inclusões, assinatura de declaração de ausência de conflito de interesse e adesão dos prescritores às listas (MARQUES, ZUCCHI, 2006).

A falta de adesão dos profissionais a prescrever medicamentos essenciais pode ser resultado de uma mistura de desconhecimento, preconceitos, influência de propaganda de medicamentos e hábitos de prescrição. De outro lado, os pacientes desacreditam nos medicamentos recebidos no setor público, sendo muitas vezes influídos por propagandas de medicamentos feitas pela mídia e por falta de informações adequadas sobre os tratamentos que lhes são prescritos. Isso provoca uso incorreto, o que acarreta pobre resposta a terapêutica, reforçando assim a descrença sobre os medicamentos fornecidos pelo setor público (WANNMACHER, 2006).

Escassez de recursos financeiros, falta de instrução de profissionais envolvidos, processos falhos de seleção de medicamentos, ausência de planejamento e programa para aquisição de medicamentos, aquisições equivocadas e armazenamento inapropriado comprometem a qualidade da assistência farmacêutica em vários municípios brasileiros. É necessário que este ciclo seja resolutivo, estabeleça vínculo e seja responsável pelos seus usuários, a fim de garantir que os usuários do SUS tenham acesso a medicamentos de qualidade no momento oportuno de maneira coerente e ainda receba todas as orientações necessárias quanto ao uso correto dos medicamentos (OLIVEIRA, ASSIS, BARBONI, 2010).

2.9 Consumo de antidepressivos e benzodiazepínicos

Uma pesquisa realizada pela OMS, de 2001, identificou que 78 países não possuem nenhum tipo de atenção à saúde mental; 37 destes não têm legislação específica sobre o assunto; em 69 não há sistemas de atenção à comunidade e em 73 países, o tratamento para distúrbios mentais graves não está disponíveis para a atenção primária. Em contrapartida, existe o notável fato do elevado consumo mundial de psicofármacos (SEBASTIÃO, PELA, 2004).

Nos últimos dez anos verificou-se aumento significativo do consumo de psicofármacos em todo o mundo. Segundo Cadilhe (2001) os antidepressivos eram a 3ª classe terapêutica em termos de gastos financeiros, com um aumento de 18% em 2000, representando, em 2002, 4,2% do mercado farmacêutico global. Gradativamente, diversos países vêm se ocupando dos fatores que podem influir nos elevados índices de prescrições e de consumo de psicofármacos a fim de dirigir esforços de gerência, normativos e educacionais no sentido da promoção do uso racional (MARIN *et al.*, 2003).

No Brasil, análises dos anos de 2004 e 2005 sobre o número de DDD informadas no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (MS), segundo grupos anatômicos, 1º nível da ATC, mostra que os medicamentos utilizados para o tratamento de doenças do sistema nervoso central (789.909.359,16) foram os mais utilizados. O 3º nível da ATC indica que os antidepressivos (240.526.615,67) apresentaram os maiores números de DDD informadas. Vale ressaltar que em 2004, no 4º nível da ATC, os subgrupos terapêuticos/farmacológicos/químicos que apresentaram os maiores números de DDD foram os ISRS. Nos nomes genéricos dos fármacos, 5º nível da ATC, de maior número de DDD, foi a fluoxetina (PONTES, 2007).

Sebastião e Pelá em 2004, por meio de estudo sobre consumo de psicotrópicos sob padrão na Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto-SP, em 2001, mostraram que existe uma tendência crescente de consumo de diazepam e amitriptilina, sendo o diazepam, o psicotrópico mais consumido (DDD/10.000=96,8). A amitriptilina foi o antidepressivo mais consumido e o 4º dentre todos os psicotrópicos (DDD/10000=18,6). Em Barra dos Coqueiros-SE, 2007, Cabral *et al.*, avaliaram o consumo dos medicamentos sujeitos a controle especial, que mostrou ser inferior ao consumo observado em outras localidades. No entanto, o diazepam aparece como o segundo psicotrópico mais consumido (DDD/10.000=17,66). Santos (2011) realizou um estudo transversal com base nos Livros de Registro Específico de Medicamentos Sujeitos a Controle Especial do setor de saúde mental da Secretaria de Saúde do Município de Valinhos-SP e averiguou que os medicamentos mais consumidos foram a fluoxetina (DDD/10.000=161,13) e o diazepam (DDD/10.000=57,59). Apresenta-se no **Quadro 1** os achados destes estudos.

Quadro 1. Comparação do consumo em DDD/10.000 habitantes/dia, nos municípios de Barra dos Coqueiros -SE (2007), Ribeirão Preto-SP (2001) e Valinhos-SP (2010).

Denominação Comum Brasileira ^a	Ribeirão Preto 2001 ^b	Barra Dos Coqueiros 2007 ^c	Valinhos 2010 ^d
cloridrato de amitriptilina	18,55	3,04	26,51
cloridrato de clomipramina	0,03	0,01	3,81
cloridrato de nortriptilina	-	-	1,61
cloridrato de imipramina	9,33	1,45	3,66
cloridrato de fluoxetina	3,08	0,99	161,13
cloridrato de sertralina	-	0,29	56,96
diazepam	96,75	26,21	57,59
nitrazepam	0,82	-	11,72
clonazepam	-	1,12	28,83

^a BRASIL, 1996; ^b SEBASTIÃO; PELÁ, 2004; ^c CABRAL *et al.*, 2009; ^d SANTOS, 2011.

Fonte: Elaboração própria

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar o uso de antidepressivos combinados ou não a benzodiazepínicos em usuários com depressão maior atendidos no sistema único de saúde do município de Porto Feliz-SP no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar o perfil do usuário de antidepressivos combinado ou não a BDZ quanto ao gênero, faixa etária, comorbidades e utilização de outros medicamentos;
2. Verificar a frequência de terapia combinada (antidepressivo mais BDZ) versus monoterapia com antidepressivo em pacientes atendidos na rede pública;
3. Caracterizar o serviço de psicoterapia e o tempo de uso de terapia combinada nos pacientes que utilizam este serviço;
4. Descrever o padrão de uso da terapia combinada ou não e comparar com os indicadores de uso racional de medicamentos e fatores de risco para desenvolvimento de reação adversa a medicamentos;
5. Verificar a adequação da lista de medicamentos antidepressivos e BDZ constante no Programa de Saúde Mental do município de Porto Feliz-SP, quanto à condição indispensável e segurança de uso;
6. Caracterizar o processo de seleção destes medicamentos pelo município;
7. Caracterizar o consumo, em DDD, de antidepressivos e BDZ no município.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo observacional, transversal, de análise de consumo de antidepressivos em terapia combinada ou não a BDZ.

4.2 Lugar do estudo

O estudo foi desenvolvido no sistema municipal de saúde do município de Porto Feliz, São Paulo, Brasil, com autorização da Diretoria da Saúde (**ANEXO A**) e aprovação do Comitê de Ética da Universidade de Sorocaba (**ANEXO B**).

De acordo com o IBGE, 2011, a área de Porto Feliz é de 557,10 km² e sua população é de aproximadamente 48.893 habitantes. Trata-se de cidade economicamente baseada na agricultura, no plantio de cana de açúcar e de uva. Apresenta PIB *per capita* de R\$ 14 618,39 e índice de desenvolvimento humano 0,8 (IBGE, 2011).

O SUS no município é formado por duas unidades básicas de saúde, seis unidades do Programa da Saúde da Família e três centros de especialidades. Porto Feliz realiza os seguintes programas que envolvem assistência farmacêutica, no âmbito estadual e federal: atenção básica, Dose Certa, Programa Nacional Imunizações, programa estratégico de endemias como tuberculose e hanseníase, programa de saúde mental, programa estratégico da saúde da mulher, programa nacional da assistência farmacêutica para hipertensão arterial e diabetes e programa de distribuição de insulina.

A dispensa de substâncias de controle especial, segundo Portaria 344/98 do Ministério da Saúde é centralizada, ou seja, todos os medicamentos de ação no sistema nervoso central prescritos pelos médicos nas unidades citadas acima, são

dispensados exclusivamente em única farmácia da rede, chamada “Farmácia Municipal Elias de Campos”. Em geral, esta farmácia atende aproximadamente 450 pacientes por dia gerando em média 11.500 receitas por mês. O controle da dispensa é feito com arquivo de cartões de dados dos pacientes atendidos. O cartão municipal é emitido pela Diretoria da Saúde do município, em duas vias, uma ao paciente e a outra pertencente à farmácia. O arquivo contendo os dados dos pacientes atendidos na Farmácia Municipal de Porto Feliz, que fazem uso de medicamentos constantes na Portaria 344/98, é composto por estes cartões preenchidos manualmente a cada dispensa nas quais as informações sobre os medicamentos são transcritas exatamente da maneira que se apresentam na receita médica.

A equipe do centro de Saúde Mental é composta por dois psiquiatras, um psiquiatra infantil, dois psicólogos e um terapeuta ocupacional. As consultas são agendadas por encaminhamento de outros médicos da rede pública e o tempo para o atendimento dependerá do caso clínico e da disponibilidade na agenda do médico.

A psicoterapia é realizada somente no ambulatório de Saúde Mental, por duas psicólogas conforme encaminhamento do paciente pelo médico.

No SUS do município são realizados em média cerca de 900 atendimentos médicos/mês e os prontuários ficam organizados por número de matrícula na unidade.

No fim da consulta, os médicos orientam seus pacientes a retirarem os medicamentos na farmácia municipal se estes constarem da lista padrão do município. Os pacientes que retiram os medicamentos constantes da Portaria 344/98 na Farmácia Municipal podem ter origem das duas Unidades Básicas, das seis Unidades do Programa da Saúde da Família, do centro de Saúde Mental e de duas unidades de especialidades.

4.3 População de estudo

Foram incluídas para análise as fichas de controle de dispensa na farmácia e os respectivos prontuários de pacientes que utilizou antidepressivo em terapia

combinada ou não a BDZ, e que retiraram medicamentos na farmácia municipal no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

De acordo com o critério de inclusão, das 1355 fichas encontradas, foram selecionadas 64,2% (n=870) para análise e excluídas 35,8% (n=485). Dos excluídos 1,4% (n=7) eram pacientes que morreram, 10,9% (n=53) tinham prontuário incompleto (o médico não preencheu os dados relativos ao diagnóstico, sem CID, e sem os dados sobre o tratamento proposto), 10,1% (n=49) eram de prontuário pró-forma (apenas transcrevia a receita de um clínico particular para que o paciente pudesse adquirir os medicamentos prescritos sem ônus) e 77,5% (n=376) não tiveram seu prontuário encontrado em nenhuma das unidades de saúde.

Foram incluídos para verificação de associação entre psicoterapia e redução do tempo de tratamento, aqueles pacientes que em algum momento fizeram uso de terapia combinada para tratamento de depressão maior (n=123) e outras CID (n=123).

4.4 Fonte de coleta dos dados

1. **Banco de cartões de dispensação da Farmácia Municipal:** fornecer os dados de consumo e dispensação de antidepressivos e BDZ;
2. **Banco de prontuários das unidades básicas:** fornecer os dados relativos ao uso de outros medicamentos, CID, a gravidade da enfermidade e presença de comorbidades;
3. **Bases de dados Lilacs/PubMed/MedLine/Centro Cochrane e outros do Portal Biblioteca Virtual em Saúde-BVS:** fornecer os artigos e pesquisas realizadas com estes medicamentos para comparação de resultados;
4. **Sítios eletrônicos do Sistema Único de Saúde, nos planos federal e estadual e legislação em saúde:** fornecer dados de consumo destes medicamentos no Brasil, lista de medicamentos essenciais nacional e estaduais;
5. **Base de dados ATC/DDD** (<http://www.whocc.no/atcddd>): fornecer dados sobre a classificação ATC dos medicamentos selecionados bem como sua DDD.

4.5 Caracterização do perfil do usuário de antidepressivos associado ou não a benzodiazepínicos

Para a caracterização do perfil do usuário de antidepressivo combinado ou não a BDZ quanto ao gênero, faixa etária, comorbidades e uso de outros medicamentos concomitantes, utilizou-se além dos dados fornecidos nas fichas de dispensação da Farmácia Municipal, os respectivos prontuários.

4.6 Determinação do padrão de uso de antidepressivos

Por meio dos cartões de dispensação foi calculada a prevalência de uso de antidepressivo em terapia combinada ou não a BDZ. Dos respectivos prontuários dos pacientes que tinham cartões, foi obtida a posologia prescrita, tempo de utilização do medicamento, tempo de diagnóstico da doença, a especialidade do prescritor, outros medicamentos prescritos concomitantemente e a presença de comorbidade. Médicos e enfermeiras foram consultados em caso de dúvidas.

Dados referentes à psicoterapia foram coletados de prontuários médicos e de informações obtidas com as psicólogas e funcionários do ambulatório de Saúde Mental.

4.7 Relação entre o padrão de uso do antidepressivo e os fatores de risco para desenvolvimento de reação adversa a medicamentos (RAM)

O padrão de uso de antidepressivos foi inicialmente caracterizado quando à pertinência da indicação clínica, posologia, duração do tratamento e interações medicamentosas graves ou contraindicadas.

A **indicação clínica** foi analisada considerando o uso aprovado em agências reguladoras (ANVISA e FDA) e grau de recomendação e eficácia (KLASCO, 2011).

A **posologia** prescrita do medicamento foi comparada àquela contida nas respectivas bulas do fabricante e bulário padrão da ANVISA, além de dados do DRUGDEX (KLASCO, 2011).

Para a **duração do tratamento** do antidepressivo combinado ou não ao BDZ foi adotada metanálise (FURUKAWA *et al.*, 2009), recomendação avaliada pelo *Clinical Evidence* (www.clinicalevidence.com) e diretrizes clínicas da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão maior (2009) e diretrizes do Canadá (2001). Estes autores recomendam o uso da terapia combinada até no máximo quatro semanas e as diretrizes terapêuticas recomendam a utilização de antidepressivos em monoterapia, no mínimo três meses.

Para a análise das **interações medicamentosas** foram consideradas somente aquelas classificadas como contraindicadas (que absolutamente impedem o uso) ou graves (aquela que pode por em risco a vida do paciente e requer intervenção médica para prevenir ou reduzir os efeitos adversos graves) (KLASCO, 2011).

4.8 Uso racional da terapia antidepressiva

Adotou-se o conceito de uso racional de medicamento definido pela OPAS, em 2002, como sendo “a situação na qual o paciente recebe o medicamento apropriado à sua necessidade clínica, na dose e posologia corretas, por um período de tempo adequado e um baixo custo para si e para a comunidade”.

Desta forma, para avaliar a racionalidade do uso, utilizou-se 3 indicadores:

- i. **medicamento apropriado:** aquele que apresenta indicação de acordo com provas clínicas, ausência de contraindicação e interações medicamentosas graves;
- ii. **posologia adequada:** dose e frequência recomendada de acordo com a faixa etária;
- iii. **duração do tratamento:** para monoterapia foi considerado período adequado, no mínimo 3 meses e para terapia combinada, até 4 semanas.

4.9 Identificação dos medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos utilizados

Com base na lista de medicamentos sob padrão do município de Porto Feliz, REMUME- Porto Feliz, identificou-se aqueles com ação principal no sistema nervoso central pertencentes à Portaria 344/98, MS (**ANEXO C**) dispensados pela Farmácia Municipal.

Os medicamentos identificados e classificados como antidepressivos e BDZ conforme a *Anatomical Therapeutic Classification* (ATC) foram selecionados para estudo.

A classificação ATC é internacionalmente aceita, de tal forma que permite a comparação de dados de consumo de diferentes países. Neste sistema, os fármacos são separados em cinco grupos, desde o lugar de ação do fármaco à substância ativa propriamente dita. O primeiro nível de classificação indica em qual órgão ou sistema determinado fármaco atua. O segundo nível classifica o grupo terapêutico principal. O terceiro nível indica o subgrupo terapêutico/ farmacológico. O quarto, o subgrupo terapêutico/farmacológico/químico. E o quinto e último nível corresponde ao nome genérico do fármaco. O medicamento recebe um código com sete dígitos, que permite sua classificação em diferentes níveis de agregação (WHO, 2011a).

4.10 Caracterização do processo de seleção de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos na relação do município

Em seguida à autorização da execução deste trabalho pela Diretoria da Saúde de Porto Feliz, consultou-se quanto ao processo de elaboração da relação de medicamentos antidepressivos e BDZ. Um instrumento (**ANEXO D**) contendo questões relacionadas a composição da comissão, declaração de conflito de interesse, critérios e frequência de atualização da lista foi utilizado.

4.11 Análise da adequação da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos constante no Programa de Saúde Mental do Município de Porto Feliz, SP.

Cada um dos fármacos antidepressivos e BDZ constante na lista foi avaliado quanto a **essencialidade**, isto é, a condição indispensável (presença do fármaco em lista de medicamentos essenciais, WHO-2011, RENAME-2010) e quanto a **segurança** (risco para grávida/feto, crianças e idosos).

Para a avaliação da **essencialidade** do medicamento foi considerado se constava na 17^a lista de medicamentos essenciais da WHO-2011 e/ou na relação de medicamentos essenciais RENAME-2010. Foi também verificado se constava do Programa de Saúde Mental do Ministério da Saúde, da Relação Estadual de São Paulo (RESME-2010) e no Programa Dose Certa-2011.

Para avaliar a restrição de **uso em idoso e em crianças** utilizou-se como referência teórica, as informações contidas em Klasco (2011), BNF 61 (2011) e especificamente para idosos, as informações do *Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults* (2003). Este último classifica os medicamentos potencialmente inapropriados para idosos em: elevada e baixa gravidade, independente do diagnóstico ou da condição. Desta forma, denomina-se medicamento de elevada gravidade quando: 1) o mesmo é inefetivo ou apresenta risco de uso nesta faixa etária e opção mais segura estaria disponível; 2) medicamento conhecidamente contraindicado para condição clínica específica.

Para avaliação de **risco na gravidez** foi considerada as informações contidas em Klasco (2011), o qual traz a classificação da *Food and Drug Administration* (FDA, descrita no **Quadro 2**.

Quadro 2: Classificação de risco fetal quanto à utilização de medicamentos ou outras substâncias exógenas segundo a FDA.

Categoria A	Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre (e não há nenhuma prova de risco nos trimestres posteriores, e a possibilidade de dano fetal parece remota).
Categoria B	Estudos em animais em reprodução não demonstraram risco fetal, mas não existem estudos controlados em mulheres grávidas ou em animais em reprodução mostrando efeitos adversos (exceto uma diminuição na fertilidade), que não foi confirmado em estudos controlados nas mulheres no primeiro trimestre (e não há nenhuma prova de um risco em trimestres posteriores).
Categoria C	Estudos em animais revelaram efeitos adversos no feto (teratogênicos ou embrionários ou outros) e não existem estudos controlados em mulheres ou estudos em mulheres e em animais não estão disponíveis. O fármaco deve ser dado apenas se o benefício em potência justificar o risco em potência para o feto.
Categoria D	Há prova positiva de risco fetal humano, mas os benefícios do uso em mulheres grávidas podem ser aceitáveis apesar do risco (por exemplo, se fármaco é necessário em uma situação de perigo ou em uma doença grave para as quais os fármacos mais seguros não podem ser utilizados ou são ineficazes).
Categoria X	Estudos em animais ou em seres humanos demonstraram anormalidades fetais ou há evidência de risco fetal com base na experiência humana, ou ambos, e os riscos do uso do fármaco em mulheres grávidas compensar claramente qualquer possível benefício. O fármaco é contraindicado em mulheres grávidas ou que possam engravidar.

Fonte: KLASCO, 2011

4.12 Caracterização do consumo de antidepressivos combinado ou não a benzodiazepínicos

Para mensurar o consumo de antidepressivos mais BDZ foi utilizada a metodologia ATC/DDD, isto é, a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) e dose diária definida (DDD), ambas recomendadas pela OMS para os estudos de medicamentos. Os dados de consumo foram expressos, para cada especialidade, em dose/habitante/dia, que corresponde à dose diária definida (DDD) por 10.000 habitantes/dia. A DDD é uma unidade técnica de medida e comparação, definida como a dose média de manutenção de um medicamento, quando usada em sua indicação terapêutica principal, estabelecida pelo Centro Colaborador da OMS em Metodologia e Estatísticas de Medicamentos (MARIN *et al.*, 2003).

$$\text{DDD}/10.000 \text{ hab./dia} = \frac{\text{Quantidade de fármaco consumida em um ano (em mg)} \times 10.000}{\text{DDD teórica} \times 365 \times \text{população assistida}}$$

Os valores de DDD e a classificação ATC dos medicamentos envolvidos neste estudo foram obtidos da página eletrônica do Centro Colaborador da OMS em Metodologia e Estatísticas de Medicamentos (WHO, 2011).

Conforme dados do Ministério da Saúde, a população assistida do Sistema Único de Saúde equivale a 75% do número de habitantes, o que corresponde a 36.670 habitantes de Porto Feliz (BRASIL, [s.d.]).

4.13 Análise estatística dos dados

Os dados foram analisados com o uso do pacote estatístico Stata, versão 11.1 para Windows. As frequências foram analisadas por meio dos testes de comparação de proporções (pelo comando “prtesti”), qui-quadrado e exato de Fisher (ambos pelos comandos “csi” quando as exposições fossem dicotômicas e “tabi” quando fossem politômicas. No caso do teste exato, o comando “,e” foi acrescentado à linha de comando). O nível de significância adotado em todas as análises foi menor ou igual a 0,05 ($p \leq 0,05$).

Quanto às análises estatísticas, o baixo número de pacientes em algumas variáveis ou em algumas de suas categorias reduziu o poder dessas análises. Ou seja, nas análises que tiveram essa limitação, há maior probabilidade de não identificação de diferença real, caso exista, em decorrência do pequeno tamanho da amostra.

5 RESULTADOS

5.1 Análise do uso racional da combinação de antidepressivo a BDZ em usuários com depressão maior e a relação com fatores de risco para desenvolvimento de RAM

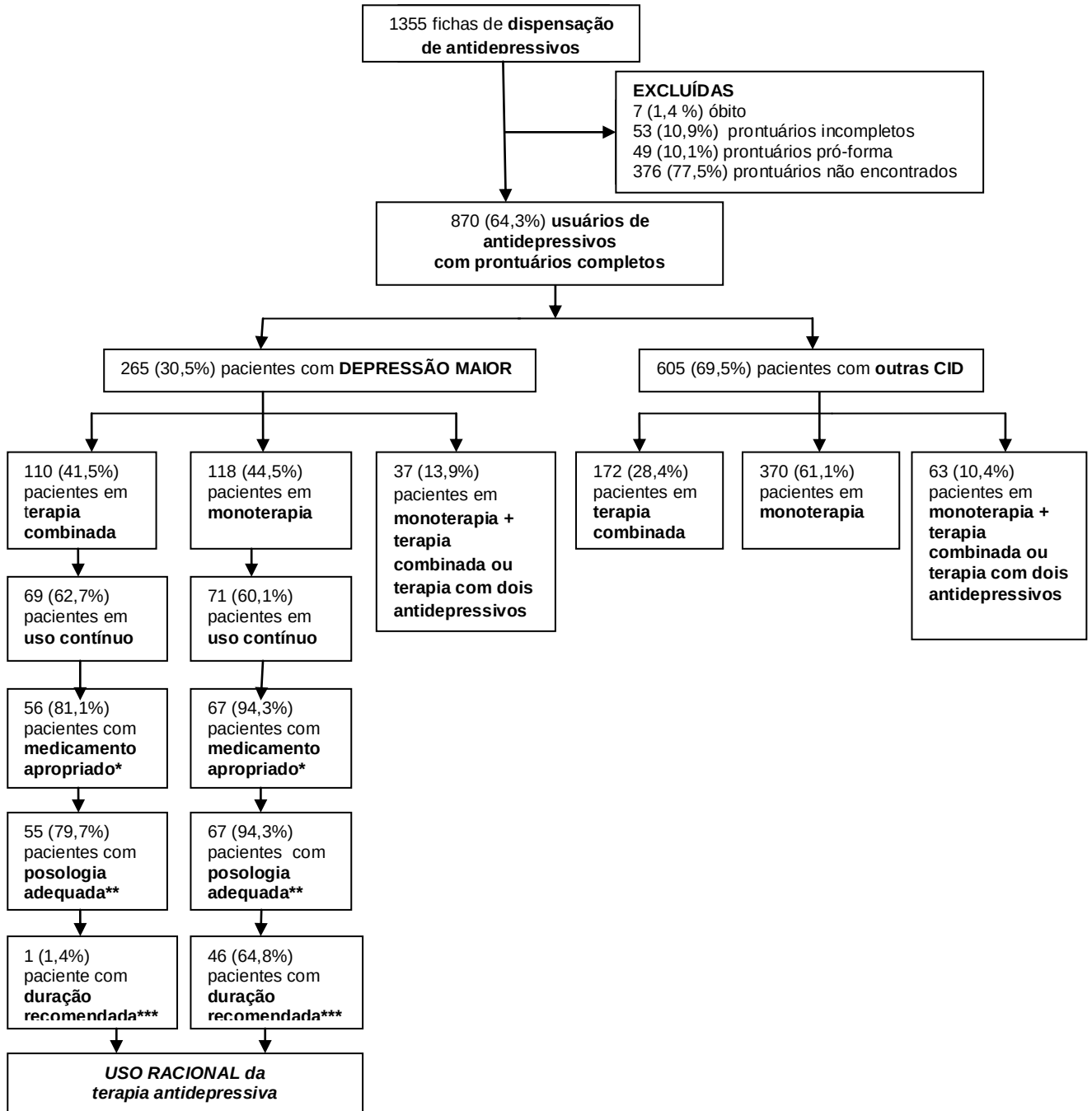


Figura 1. Fluxograma da caracterização do uso de antidepressivos

*Medicamento que apresenta indicação de acordo com provas clínicas; ausência de contraindicações e interações medicamentosas graves; **dose e frequência recomendada de acordo com o grupo etário; *** para monoterapia foi considerado no mínimo 3 meses e para terapia combinada até 4 semanas.

5.1.1 Perfil do usuário de antidepressivo

As fichas controle de retirada de medicamentos foram estudadas com os respectivos prontuários. De 64,3% (n=870) dos pacientes selecionados encontrou-se 65,7% (n=4813) de prescrições de antidepressivos. Aproximadamente 30,5% (n=265) dos pacientes apresentavam diagnóstico de depressão maior e totalizaram 33,2% (n=1601) de prescrições para seu tratamento. A maioria mulheres (80,8%), casadas (47,2%), com idade entre 21 a 59 anos (72,1%); 44,8% apresentando comorbidades, sendo as mais prevalentes a hipertensão arterial sistêmica (35,3%), diabetes *mellitus* (10,8%) e hipotireoidismo (9,5%), conforme o **APÊNDICE A**. Os antidepressivos foram prescritos considerando 35 CID distintas. Cerca de 90% (n=783) dos pacientes apresentavam somente uma CID e 10% (n=87) apresentavam mais de um, correspondendo em média a 1,1 CID por paciente. As CID relacionadas diretamente ao uso de antidepressivos mais prevalentes incluíram ansiedade-F41 (37,2%), depressão-F32 (27,6%) e transtorno dissociativo-F44 (5,9%), conforme o **APÊNDICE B**.

Os pacientes com diagnóstico de depressão maior são na maioria do sexo feminino ($p=0,005$), com idade acima dos 20 anos ($p<0,001$), casadas ($p=0,001$), com comorbidades ($p=0,03$) e uso concomitante de outros medicamentos ($p<0,001$) quando comparados aos pacientes que apresentavam outras CID, conforme a **Tabela 1**.

Tabela 1. Perfil dos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Variáveis	Pacientes com depressão maior		Pacientes com outras CID		P*
	n (265)	%	n (605)	%	
Sexo					
Feminino	229	86,4	474	78,3	0,005*
Masculino	36	13,6	131	21,6	
Faixa etária					
4 – 10 anos	1	0,4	15	2,4	<0,001*
11 – 20 anos	5	1,9	48	7,9	
21 – 59 anos	187	70,5	440	72,7	
≥ 60 anos	72	27,1	102	16,8	
Estado civil					
Solteiro (divorciado, viúvo e solteiro)	70	26,4	207	34,2	0,001*
Casado	150	56,6	261	43,1	
Não consta	45	16,9	137	22,6	
Presença de comorbidades					
Sim	140	52,8	250	41,3	0,03 [†]
Uso de medicamentos concomitantemente					
Sim	134	50,5	211	3,4	<0,001 [†]

*Teste exato de Fisher.

[†] Teste de comparação de proporções.

Fonte: Elaboração própria

5.1.2 Padrão de uso de antidepressivos

Realizou-se o teste de comparação para duas proporções, considerando os tipos de terapias utilizadas entre os tratamentos. Os resultados indicaram que para o tratamento da depressão maior, a terapia mais prescrita foi a terapia combinada (53,8%), enquanto que no grupo submetido ao tratamento com outras CID, observou-se que a monoterapia (53,3%) foi a mais frequente (**Figura 2**).

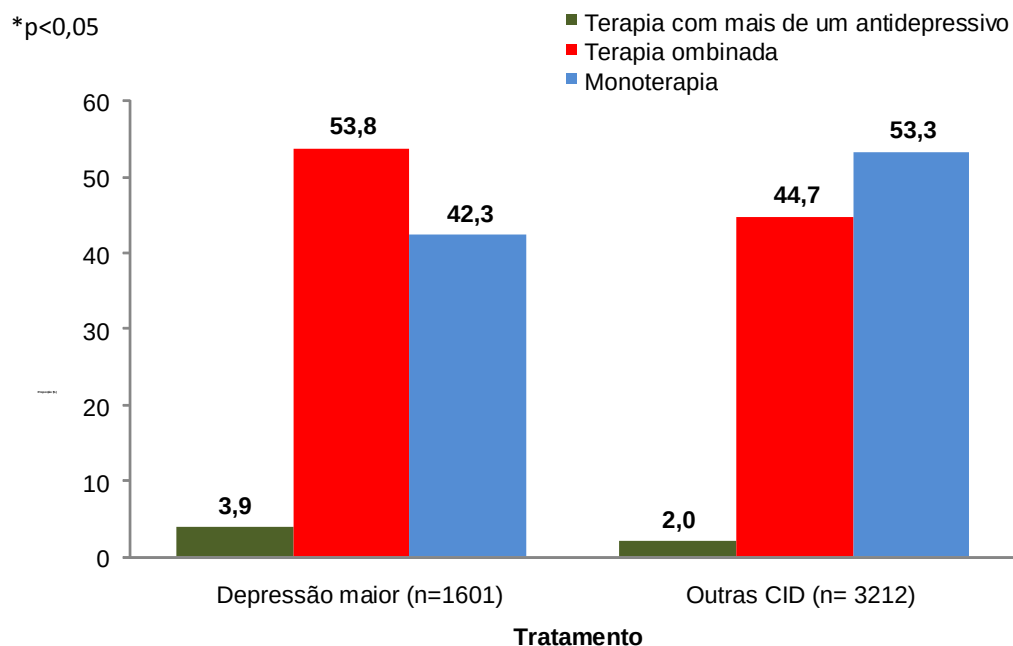


Figura 2. Tipos de terapias utilizadas para tratamento de depressão maior e outras CID no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Fonte: Elaboração própria.

A **Tabela 2** descreve o perfil das prescrições. Das 4.813 diferentes prescrições feitas aos 870 pacientes, 99,1% (n=4770) foram destinadas a 98,2% (n=854) pacientes adultos e 0,9% (n=43) das prescrições para 1,8% (n=16) crianças (4-10 anos). Aos adultos foram prescritos 49,2% (n=2346) em monoterapia, 48,1% (n=2297) em terapia combinada e 2,7% (n=127) em terapia com mais de um antidepressivo.

As 43 prescrições destinadas às 16 crianças continham monoterapia com antidepressivo. Assim, 55,8% (n=24) foram prescrições contendo ISRS e 44,2% (n=19) para antidepressivo tricíclico. Entre os ISRS, a fluoxetina 55,8% (n=24) foi o único fármaco prescrito. Na classe dos antidepressivos tricíclicos encontrou-se prescrições contendo imipramina 32,5% (n=14), clomipramina 6,9% (n=3) e nortriptilina 4,6% (n=2). Dos 16 pacientes pediátricos apenas uma criança de seis anos (6,2%) apresentava diagnóstico de depressão maior (gravidade inespecificada), para a qual foi prescrita fluoxetina durante 190 dias, o que compreendem 9,3% (n=4) prescrições.

De modo geral, os antidepressivos prescritos pertencem a 3 categorias distintas: ISRS 64,9% (n=3207); antidepressivo tricíclico 33,3% (n=1647) e não

convencionais (bupropiona) 1,7% (n=86). Dos ISRS, destaca-se a fluoxetina, com 79,3% (n=2545) das prescrições; e em relação aos tricíclicos, a mais prescrita foi a amitriptilina em 45,7% (n=753). Especificamente, em relação à **monoterapia** prescrita em pacientes adultos, os ISRS 57,7% (n=1355) foram os mais utilizados e destes a fluoxetina foi identificada em 50,7% (n=1190) das prescrições, seguida da sertralina 6,3% (n=149). Já os antidepressivos tricíclicos foram encontrados em 38,5% (n=905) das prescrições, especialmente a amitriptilina em 16,9% (n=398), seguida da imipramina em 16,1% (n=377). Já nas **terapias combinadas** (antidepressivos mais qualquer BDZ), a fluoxetina apareceu em 52,7% (n=1212), sertralina em 19,1% (n=438), amitriptilina em 11,8% (n=272), imipramina em 8,05% (n=185), clomipramina em 6,1% (n=139), citalopram em 1,8% (n=43) e paroxetina em 0,3% (n=8) das prescrições. As combinações mais prescritas foram fluoxetina+diazepam 25,2% (n=579) e fluoxetina+clonazepam 13,7% (n=315).

Vale ressaltar que dos antidepressivos prescritos, a paroxetina que corresponde a 0,16% (n=8) das prescrições não consta na lista de medicamentos do sistema público de saúde municipal, e assim o paciente deve ter adquirido na rede privada.

As prescrições contendo **BDZ** mostram que 63,2% (n=1452) eram de duração curta ou intermdia (clonazepam, nitrazepam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, cloxazolam, flunitrazepam e clobazam) e 36,8% (n=845) de longa duração (diazepam, flurazepam) (KLASCO, 2011). Destes, o flurazepam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, cloxazolam e o flunitrazepam também não constam na lista municipal e isso correspondeu a 1,8% (n=185) das prescrições que continham pelo menos um deles.

Já na terapia com **dois antidepressivos**, as combinações mais prescritas foram fluoxetina+amitriptilina 61,4% (n=78) e fluoxetina+imipramina 25,9% (n=33).

O antidepressivo mais prescrito para adultos seja em monoterapia ou em terapia combinada ou em terapia com dois antidepressivos foi a fluoxetina 52,8% (n=2521). Verifica-se que a combinação entre antidepressivo e BDZ mais utilizada foi fluoxetina+diazepam 25,2% (n=579) quando se tratava de ISRS e imipramina+diazepam 4,8% (n=110) para antidepressivos tricíclicos. O BDZ que se destaca é o diazepam 40,9% (n=941), seguido de clonazepam 33,7% (n=775).

Das 4.813 prescrições envolvendo antidepressivos, 33,2% (n=1601) foram destinadas a tratar **depressão maior** sendo 53,7% em terapia combinada, 42,3%

em monoterapia e 3,9% em terapia com mais de um antidepressivo. Na **terapia combinada**, a combinação de fluoxetina+diazepam 23,7% (n=204) e fluoxetina+clonazepam 14,4% (n=124) foram as mais usadas. Na **monoterapia** a fluoxetina assinalou-se em 65,4% (n=443) e a amitriptilina em 17,8% (n=121) das prescrições. Já na **terapia com mais de um antidepressivo** a combinação de fluoxetina+amitriptilina aparece em 55,5% (n=35) das prescrições e fluoxetina+imipramina em 41,2% (n=26). O fármaco mais utilizado para tratar depressão foi fluoxetina 58,4% (n=935) e o BDZ mais prescrito na terapia combinada foi diazepam 42,6% (n=367).

A análise estatística mostrou que nas prescrições contendo antidepressivos, a fluoxetina foi a mais prescrita para pacientes com depressão maior do que para os pacientes com outras CID ($p<0,001$). Não foi possível observar diferenças entre os grupos nas prevalências de prescrição das demais terapias, de acordo com **Tabela 2**.

Tabela 2. Tipos de terapias encontradas nas prescrições dos usuários de antidepressivos do sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Estudo de Porto Fênix, SP, janeiro de 2000 a dezembro de 2005.						
Fármaco		Prescrições para tratamento de depressão maior		Prescrições de antidepressivos com outras CID		p*
		n	%	n	%	
Monoterapia com antidepressivo						
Fluoxetina		677	100,0	1712	100,0	
Amitriptilina		443	65,4	771	45,0	<0,001
Imipramina		121	17,8	277	16,2	0,69
Sertralina		71	10,5	320	18,7	0,10
Sertralina		24	3,5	125	7,3	0,49
Clomipramina		4	0,6	128	7,4	0,60
Bupropiona		-	-	86	5,0	†
Citalopram		13	1,9	3	0,2	0,83
Nortriptilina		1	0,1	2	0,1	†
Terapia combinada com benzodiazepínico						
		861	100,0	1436	100,0	
fluoxetina + (n=1212)	diazepam	204	23,7	375	26,1	0,53
	clonazepam	124	14,4	191	13,3	0,78
	nitrazepam	73	8,4	150	10,4	0,64
	bromazepam	19	2,2	24	1,6	0,89
	lorazepam	-	-	17	1,2	†
	alprazolam	-	-	14	0,9	†
	clonazepam	12	1,4	-	-	†
	flunitrazepam	-	-	8	0,5	†
	clobazam	-	-	1	0,1	†
sertralina + (n=438)	clonazepam	97	11,2	150	10,4	0,84
	diazepam	46	5,3	47	3,2	0,62
	nitrazepam	16	1,8	47	3,2	0,77
	lorazepam	12	1,4	-	-	†
	bromazepam	1	0,1	5	0,3	†
	alprazolam	-	-	5	0,3	†
	clonazepam	4	0,4	-	-	†
	clobazam	3	0,3	5	0,3	1,00
citalopram + (n=43)	clonazepam	15	1,7	20	1,4	0,94
	nitrazepam	4	0,4	4	0,2	0,96
paroxetina + (n=8)	diazepam	8	0,9	-	-	†
amitriptilina + (n=272)	diazepam	50	5,8	52	3,6	0,60
	clonazepam	10	1,1	79	5,5	0,55
	nitrazepam	7	0,8	31	2,1	0,82
	lorazepam	13	1,5	12	0,8	0,87
	bromazepam	-	-	7	0,5	†
	flurazepam	-	-	6	0,4	†
	clonazepam	3	0,3	-	-	†
	alprazolam	-	-	2	0,14	†
imipramina + (n=185)	diazepam	64	7,4	46	3,2	0,35
	nitrazepam	26	3,0	11	0,7	0,67
	clonazepam	8	0,9	18	1,2	0,95
	bromazepam	12	1,4	-	-	†
clomipramina + (n=139)	clonazepam	27	3,1	36	2,5	0,89
	diazepam	3	0,3	46	3,2	0,78
	nitrazepam	-	-	18	1,2	†
	lorazepam	-	-	9	0,6	†
Terapia combinada com mais de um antidepressivo						
		63	100,0	64	100,0	
fluoxetina + (n=119)	amitriptilina	35	55,5	43	67,2	0,29
	imipramina	26	41,2	7	10,9	0,14
	clomipramina	-	-	8	12,5	†
sertralina + (n=8)	amitriptilina	-	-	5	7,8	†
	imipramina	1	1,6	1	1,5	†
	clomipramina	1	1,6	-	-	†
TOTAL		1601	33,3	3212	66,7	

* Teste de comparação de proporções † Amostra insuficiente para calcular o p-valor.

Fonte: Elaboração própria

Dos 870 pacientes usuários de antidepressivos, 30,5% (n=265) apresentavam ou episódios depressivos ou depressivos recorrentes, sendo 7,5% (n=20) para depressão grave, 18,9% (n=50) depressão moderada, 16,6% (n=44) depressão leve e 56,9% (n=151) depressão com gravidade ou recorrência não especificada. Ressalte-se que a maioria dos diagnósticos de depressão maior inespecificada foram realizados por médicos não psiquiatras.

De modo geral, pode-se verificar que dos 265 pacientes com diagnóstico de depressão maior, 73,9% (n=196) não tiveram alteração da terapia prescrita inicialmente, seja ela monoterapia (somente um antidepressivo) 57,1% (n=112) ou terapia combinada (antidepressivo + BDZ) 39,3% (n=77) ou terapia com dois antidepressivos 2,6% (n=7). Desta forma, 26,1% (n=69) dos pacientes tiveram alguma alteração nos tratamentos propostos inicialmente. As modificações encontradas nas terapias foram: i. alteração do tipo de antidepressivo utilizado na monoterapia em 8,7% (n=6) dos pacientes; ii. mudança na terapia combinada por alteração de pelo menos um dos fármacos inicialmente prescrito em 47,8% (n=33) dos pacientes e iii. alternância entre monoterapia, terapia combinada ou terapia com dois antidepressivos em 43,4% (n=30) dos pacientes. Considerando os dois anos de análise, verifica-se que 52,8% (n=140) dos pacientes vêm utilizando de forma contínua e 47,2% (n=161) interromperam em algum momento a terapia e voltaram a utilizar. Vale ressaltar que 52,8% (n=140) dos pacientes ainda encontram-se em tratamento (2.010) e que 19,6% (n=52) deixaram o tratamento há dois anos e 27,5% (n=73) há 1 ano. O motivo para que estes pacientes deixassem o tratamento não foi avaliado neste estudo.

O tempo de diagnóstico dos pacientes tem variedade entre menos de um ano até dezesseis anos. Cerca de 23,7% (n=63) dos pacientes foram diagnosticados e iniciaram tratamento para depressão há 2 anos, 13,9% (n=37) há 1 ano e apenas 0,3% (n=1) há mais de 10 anos. O tempo de diagnóstico de maior prevalência para depressão maior 37% (n=98) foi na faixa de 2,1 a 5 anos atrás seguido de 24,9% (n=66) com diagnóstico de 5,1 a 10 anos atrás, conforme **Tabela 3**.

Ressalte-se a predominância da terapia combinada em 19,6% (n=52) dos pacientes diagnosticados há mais de 2,1 a 5 anos.

Tabela 3. Tempo de diagnóstico para depressão maior e uso de terapias distintas nos usuários de antidepressivos do sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Tempo de diagnóstico	Monoterapia		Terapia combinada		Terapia com dois antidepressivos		Monoterapia + terapia combinada ou terapia com dois antidepressivos		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
DEPRESSÃO MAIOR (n= 265)										
até 1 ano	28	10,5	8	3,0	1	0,4	-	-	37	13,9
1 – 2 anos	39	14,7	16	6,0	3	1,1	5	1,88	63	23,7
2,1 – 5 anos	33	12,4	52	19,6	1	0,4	12	4,5	98	36,9
5,1 – 10 anos	18	6,8	34	12,8	2	0,7	12	4,5	66	24,9
> 10 anos	-	-	-	-	-	-	1	0,4	1	0,38
DEPRESSÃO LEVE (n= 44)										
até 1 ano	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 – 2 anos	1	2,3	2	4,5	-	-	-	-	3	6,8
2,1 – 5 anos	6	13,6	18	40,9	-	-	3	6,8	27	61,4
5,1 – 10 anos	2	4,5	10	2,3	-	-	2	4,5	14	31,8
> 10 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEPRESSÃO MODERADA (n= 50)										
até 1 ano	-	-	2	4,0	-	-	-	-	2	4,0
1 – 2 anos	1	2,0	6	12,0	2	4,0	1	2,0	10	20,0
2,1 – 5 anos	5	10,0	12	24,0	-	-	2	4,0	19	38,0
5,1 – 10 anos	1	2,0	12	24,0	-	-	6	12,0	19	38,0
> 10 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEPRESSÃO GRAVE (n= 20)										
até 1 ano	1	5,0	1	5,0	-	-	-	-	2	4,0
1 – 2 anos	1	5,0	1	5,0	-	-	1	5,0	3	15,0
2,1 – 5 anos	-	-	9	18,0	-	-	-	-	9	45,0
5,1 – 10 anos	1	5,0	4	8,0	-	-	1	5,0	6	30,0
> 10 anos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DEPRESSÃO NÃO ESPECIFICADA (n= 151)										
até 1 ano	27	17,9	5	3,3	1	0,6	-	-	33	21,8
1 – 2 anos	36	23,8	7	4,6	1	0,6	3	1,9	47	31,1
2,1 – 5 anos	22	14,6	12	7,9	1	0,6	8	5,3	43	28,5
5,1 – 10 anos	14	9,3	8	5,3	2	1,3	3	1,9	27	17,9
> 10 anos	-	-	-	-	-	-	1	0,6	1	0,6

Fonte: Elaboração própria.

Para análise das prescrições contendo **monoterapia** com antidepressivos (n=677) destinadas a pacientes diagnosticados com depressão maior, comparou-se a indicação clínica constante no prontuário às informações da bula do produtor ou bulário da Anvisa para a confirmação da aprovação de uso para aquela indicação no país. Também se avaliou a aprovação de uso para aquela indicação na FDA. Na

verificação do grau de recomendação do fármaco para a indicação (Depressão maior) considerou-se dados de eficácia e efetividade (KLASCO,2011). Dos sete antidepressivos prescritos para depressão maior em monoterapia, somente um, clomipramina, não tem aprovação na FDA para esta indicação, no entanto, tem seu uso aprovado pela ANVISA. Além disso, dois destes fármacos (imipramina e clomipramina) possuem grau de recomendação de uso IIB e eficácia também B, o que significa que esta indicação pode ser útil apenas em alguns casos e sua prova de eficácia é ainda inconclusiva. Chama atenção que 0,6% (n=4) das prescrições contendo fluoxetina foram feitas para uma criança de seis anos de idade. Este fármaco não está aprovado (ANVISA e FDA) para uso em faixas etárias inferiores a oito anos de idade, além disso, não possui eficácia e segurança estabelecidas para esta idade, de acordo com a **Tabela 4**.

Tabela 4. Aprovação em agências reguladoras (ANVISA e FDA) da indicação do uso de antidepressivos prescritos em monoterapia para o tratamento de depressão maior e níveis de recomendação e eficácia Micromedex ® (KLASCO, 2011) das prescrições feitas no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Fármaco	Aprovação ANVISA (BULA) ^a	Aprovação FDA ^b	Recomendação KLASCO, 2011 ^b	Eficácia ^b	n (677)	% (100)
MONOTERAPIA PRESCRITA EM ADULTOS						
fluoxetina	Sim	Sim	Ila	B	439	64,8
amitriptilina	Sim	Sim	Ila	B	121	17,9
imipramina	Sim	Sim	IIB	B	71	10,5
sertralina	Sim	Sim	IA	B	24	3,5
citalopram	Sim	Sim	IIA	B	13	1,9
clomipramina	Sim	Não	IIB	B	4	0,6
nortriptilina	Sim	Sim	Ila	B	1	0,1
MONOTERAPIA PRESCRITA EM CRIANÇAS (abaixo de 8 anos)						
fluoxetina	Não	Não	Não	-	4	0,6

^aANVISA, 2010

^bKLASCO, 2011

Fonte: Elaboração própria

A terapia combinada de antidepressivo mais BDZ é recomendada e efetiva no início (até as 4 primeiras semanas) do tratamento de depressão maior, conforme referência adotada nesta pesquisa (FURUKAWA *et al.*, 2009 e PAPAKOSTAS *et al.*, 2010). Apenas 22,7% (n=196) das prescrições contendo esta combinação atendem

o uso recomendado de período igual ou inferior a 4 semanas, destacando-se a combinação de fluoxetina+diazepam 25,5% (n=50) e sertralina+clonazepam 18,3% (n=36) quando se refere aos ISRS e imipramina+diazepam 6,6% (n=13) quando se trata de tricíclicos, de acordo com **APÊNDICE C**. A análise estatística revela que as combinações que incluem os ISRS (fluoxetina, sertralina, citalopram e paroxetina) tem maior probabilidade de serem prescritas por até quatro semanas do que por tempo superior ($p=0,003$). Entretanto, para as demais combinações não foi possível identificar diferenças do tempo prescrito, conforme **Tabela 5**.

Tabela 5. Tempo de uso indicado nas prescrições de terapia combinada (antidepressivo+BDZ) destinadas aos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Prescrições de terapia combinada	Total		Tempo de uso recomendado (≤ 4 semanas)		Tempo de uso não recomendado (>4 semanas)		p*
	n (861)	% (100)	n (196)	% (100)	n (665)	% (100)	
ISRS + BDZ	638	74,1	163	83,1	475	71,4	0,003
Tricíclicos + BDZ	223	25,9	33	16,8	190	28,5	0,16
Antidepressivos + BDZ meia vida longa	375	43,5	79	40,3	296	44,5	0,50
Antidepressivos + BDZ meia vida curta a intermediária	486	56,4	117	59,7	369	55,5	0,42

* Teste de comparação de proporções.

† Amostra insuficiente para calcular o p-valor.

Fonte: Elaboração própria.

A **Tabela 6** mostra a análise comparada entre os pacientes com depressão maior que utilizaram terapia combinada de forma contínua considerando os diversos tempos de uso encontrados nos prontuários (até 30 dias e maior que 360 dias) e aqueles que fizeram terapia combinada em vários momentos, de forma intermitente, mas que foram somados para que resultasse no tempo total de uso da terapia combinada. Desta forma, dos 69 pacientes que usaram de forma contínua (ininterrupta) vale ressaltar que 47,8% (n=33) utilizaram por mais de 360 dias, somente 1,4% (n=1) utilizou até 30 dias, período de tempo recomendado, e 98,6% (n=68) utilizaram por tempo superior a 4 semanas. Quando se conta o tempo total em que o paciente ficou submetido à terapia combinada percebe-se que os

porcentuais são praticamente os mesmos, ou seja, 98,5% (n=132) dos pacientes utilizaram a terapia combinada por mais de 4 semanas.

Quando se verificou a associação entre o uso contínuo (ininterrupto) da terapia combinada e o tempo total de uso, não foi encontrada relação entre ambos, independente do grau de depressão. Não foi possível calcular o p-valor nas categorias de tempo (dias), pois nove das dez análises não tem amostras suficientes (todas em que a categoria “até 30 dias” não tem nenhum ou só um indivíduo).

Tabela 6. Tempo total de uso contínuo e tempo total de uso da terapia combinada (antidepressivo+BDZ) de pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Tempo (dias)	Terapia combinada contínua		Terapia combinada total		p*
	n	%	n	%	
Depressão maior	69	100,0	134	100,0	
até 30	1	1,4	2	1,5	0,94
31 a 180	19	27,5	34	25,3	
181 a 360	16	23,2	36	26,8	
acima de 360	33	47,8	61	45,5	
Depressão leve	19	100,0	34	100,0	
até 30	-	-	-	-	0,86
31 a 180	3	15,8	7	20,6	
181 a 360	5	26,3	10	29,4	
acima de 360	11	57,9	17	50,0	
Depressão moderada	23	100,0	38	100,0	
até 30	1	4,3	1	2,6	0,91
31 a 180	3	13,0	7	18,4	
181 a 360	6	26,1	11	28,9	
acima de 360	13	56,5	19	50,0	
Depressão grave	9	100,0	17	100,0	
até 30	-	-	-	-	0,46
31 a 180	2	22,2	2	11,7	
181 a 360	4	44,4	5	29,4	
acima de 360	3	33,3	10	58,8	
Depressão inespecificada	18	100,0	44	100,0	
até 30	-	-	1	2,2	0,31
31 a 180	11	61,1	18	40,9	
181 a 360	1	5,5	10	22,7	
acima de 360	6	33,3	15	34,1	

* Teste exato de Fisher.

Fonte: Elaboração própria.

A análise do tempo total de uso da terapia combinada pelo paciente (desconsiderando a análise isolada da prescrição) revela que apenas 5,2% (n=8) dos pacientes o fizeram de forma recomendada, até 30 dias, sendo que prevaleceu a combinação de ISRS+BDZ em 75% (n=6), segundo o **APÊNDICE D**.

Já a **terapia com dois antidepressivos** foi aplicada somente a 3,7% (n=10) dos pacientes diagnosticados com depressão moderada ou com depressão inespecífica e 90% (n=9) fizeram uso por mais de 30 dias, conforme o **APÊNDICE E**.

A maioria dos pacientes em monoterapia 43,6% (n=31) apresentou como tempo total de uso contínuo, período acima de 180 dias. Chama atenção também que 5,6% (n=4) dos pacientes fizeram uso de antidepressivo até no máximo 30 dias, período de latência do efeito de antidepressivos. A análise estatística não mostrou associação entre o uso contínuo da monoterapia e o tempo total de uso, independentemente do grau de depressão, de acordo com a **Tabela 7**.

Tabela 7. Tempo total de uso contínuo e tempo total de uso da monoterapia de pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Tempo (dias)	Monoterapia contínua		Monoterapia total		p*
	n	%	n	%	
Depressão maior	71	100,0	141	100,0	
até 30	4	5,6	6	4,2	0,47
31 a 60	20	28,1	28	19,8	
61 a 90	2	2,8	10	7,1	
91 a 180	14	19,7	26	18,4	
acima 180	31	43,6	71	50,3	
Depressão leve	6	100,0	13	100,0	
até 30	-	-	1	7,7	1,00
31 a 60	-	-	-	-	
61 a 90	1	16,6	2	15,4	
91 a 180	1	16,6	2	15,4	
acima 180	4	66,6	8	61,5	
Depressão moderada	3	100,0	12	100,0	
até 30	1	33,3	1	8,3	0,51
31 a 60	-	-	5	41,6	
61 a 90	-	-	-	-	
91 a 180	1	33,3	2	16,6	
acima 180	1	33,3	4	33,3	
Depressão grave	1	100,0	3	100,0	
até 30	-	-	-	-	1,00
31 a 60	-	-	-	-	
61 a 90	-	-	1	33,3	
91 a 180	-	-	1	33,3	
acima 180	1	100	1	33,3	
Depressão inespecífica	61	100,0	113	100,0	
até 30	3	4,9	4	3,5	0,26
31 a 60	20	32,8	23	20,3	
61 a 90	1	1,6	7	6,2	
91 a 180	12	19,6	21	18,6	
acima 180	25	40,9	58	51,3	

* Teste exato de Fisher.

Fonte: Elaboração própria.

A **especialidade médica** que mais prescreveu antidepressivos ao longo do estudo foi a psiquiatria 70,6% (n=3398) e a clínica geral 23,9% (n=1154). Isso também se constatou quanto a análise de prescrições destinadas a tratar depressão maior, pois os psiquiatras lideraram as prescrições em 66,2% (n=1061) e os clínicos gerais em 31,3% (n=501), segundo o **APÊNDICE F**.

Apesar de não ser estatisticamente significativa ($p=0,10$), parece haver uma tendência de profissionais de outras especialidades médicas além da psiquiátrica prescreverem terapias combinadas para tratamento de depressão maior acima do tempo recomendado de quatro semanas, consoante **Tabela 8**.

Tabela 8. Especialidades médicas prescritoras de terapia combinada para tratamento de depressão maior e duração do tratamento anotado nas receitas dos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Duração do tratamento prescrito	Total		Psiquiatria		Outras especialidades		p*
	n (861)	% (100)	n (777)	% (100)	n (84)	% (100)	
≤ 4 semanas	195	22,6	182	23,4	13	15,5	0,10
> 4 semanas	666	77,3	595	76,6	71	84,5	

* Teste qui-quadrado.

Fonte: Elaboração própria.

5.1.3 A psicoterapia empregada no SUS de Porto Feliz

Antes de iniciar a psicoterapia, os pacientes encaminhados para os psicólogos são submetidos a entrevistas de seleção individuais e para identificar aqueles com maior gravidade de doença mental.

As sessões de psicoterapia são realizadas em grupo, sob técnica de comportamento. Os grupos são formados com cerca de dez pacientes, que apresentam sintomas semelhantes. Existem grupos mistos para crianças e adolescentes e grupos para adultos do sexo masculino e adultos do sexo feminino. As sessões são semanais e tem duração de uma hora. A falta em duas sessões impede o paciente de seguir este tratamento.

Dos 123 pacientes com depressão maior que utilizaram terapia combinada em algum momento, apenas nove fizeram ou faziam psicoterapia. Destes, um apresentava depressão leve, três moderada, dois grave e três com gravidade não especificada. Não foi possível estabelecer associação entre psicoterapia e redução do tempo de uso do BDZ ou do tempo de tratamento com antidepressivos, dado o número pequeno desta amostra. O mesmo vale para os 13 pacientes em psicoterapia com outras CID.

5.1.4 Interação medicamentosa e fatores de risco para desenvolvimento de reação adversa a medicamentos (RAM) relacionados ao uso de antidepressivos combinados ou não a benzodiazepínicos

Diante da tendência à **polifarmácia**, ressalte-se que 39,6% dos pacientes utilizam também outros medicamentos de modo prolongado, equivalendo em média a 2,2 medicamentos por paciente. As classes de medicamentos mais utilizadas incluem (C09) – Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina, 14,7%, (N05) – Fármacos psicodélicos, 14,5%, e os (C03) – Fármacos diuréticos 9,7% entre outros, conforme o **APÊNDICE G**.

Também foi avaliado especificamente o padrão e a tendência de polifarmácia de psicofármacos nas prescrições dos usuários de antidepressivos atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP. Dos 870 pacientes usuários de antidepressivos, 19,2% (n=167) utilizaram um ou mais psicofármacos, o que gerou 78,5% (n=3781) de prescrições apresentando polifarmácia com outro psicofármaco. Observa-se que de modo geral as combinações mais encontradas, foram de antidepressivos mais BDZ 60,6% (n=2297), antidepressivos mais antipsicóticos 17,4% (n=659) e antidepressivos mais antieplépticos 11,9% (n=452).

Dos 265 pacientes com depressão maior, 15,1% (n=40) utilizavam também um ou mais psicofármacos concomitantemente e quando se considera as combinações encontradas nas prescrições destinadas a estes pacientes (1601), igual tendência de polifarmácia 91,4% (n=1464) se repete, ou seja, as combinações mais prevalentes foram com BDZ 58,8% (n=861) e com antipsicóticos 19,3% (n=283), consoante **APÊNDICE H**.

Em geral, 9,4% (n=454) das prescrições foram caracterizadas como **interação medicamentosa grave** ou **contraindicada**. Destas prescrições, 37,2% (n=169) foram de pacientes com depressão maior, sendo as interações mais encontradas, a fluoxetina+amitriptilina 40,2% (n=68) e fluoxetina+clorpromazina 21,9% (n=37). Nas demais prescrições destinadas ao tratamento de outras CID 62,7% (n=285), as combinações que permitiram interações medicamentosas graves foram 26,6% (n=76) de fluoxetina+haloperidol e 23,1% (n=66) de fluoxetina+clorpromazina. Além disso, este grupo apresentou 1,7% (n=5) das prescrições de combinações contraindicadas. Estatisticamente, ao se observar a frequência de interações medicamentosas possíveis de prescrições de antidepressivos, verifica-se que a combinação de fluoxetina+amitriptilina, permitiria interação medicamentosa grave ($p=0,008$) e foi a mais prescrita para tratamento de depressão maior do que para tratamento de outras CID. Não foi possível observar diferenças entre as demais combinações, de acordo com a **Tabela 9**.

Tabela 9. Caracterização das interações medicamentosas (por combinações contraindicadas e por gravidade) identificadas nas prescrições de antidepressivos do sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Interação medicamentosa	Prescrição	Efeito da interação (possibilidade)	Prescrições para tratamento de depressão maior		Prescrições para tratamento de outras CID		p*
			n (169)	% (100)	n (285)	% (100)	
Contraindicação	fluoxetina + tioridazina	cardiotoxicidade	-	-	5	1,7	†
	amitriptilina + haloperidol	cardiotoxicidade	5	2,9	14	4,9	0,85
Grave	amitriptilina + sertralina	aumento níveis séricos amitriptilina; síndrome serotoninérgica	9	5,3	10	3,5	0,85
	sertralina + clomipramina	aumento níveis séricos clomipramina; síndrome serotoninérgica	1	0,6	-	-	†
	fluoxetina + clorpromazina	cardiotoxicidade	37	21,9	66	23,1	0,89
	fluoxetina + haloperidol	cardiotoxicidade; toxicidade do haloperidol	9	5,3	76	26,6	0,16
	fluoxetina + amitriptilina	cardiotoxicidade; toxicidade com tricíclico	68	40,2	50	17,5	0,008
	fluoxetina + imipramina	toxicidade de tricíclico	34	20,1	21	7,4	0,20
	imipramina + sertralina	síndrome serotoninérgica; aumento das concentrações de imipramina	2	1,2	1	0,3	†
	Imipramina + haloperidol	cardiotoxicidade; toxicidade com tricíclico	3	1,7	42	14,7	0,53
	paroxetina + sibutramina	síndrome serotoninérgica	1	0,6	-	-	†

* Teste de comparação de proporções.

† Amostra insuficiente para calcular o p-valor.

Fonte: Elaboração própria.

Quanto à **posologia** encontrada nas prescrições para o tratamento da depressão maior, 97,8% (n=1566) apresentavam doses e frequências recomendadas. Cerca de 2,2% (n=35) das prescrições utilizavam doses acima da faixa usual recomendada por Klasco (2011), sendo 65,7% (n=23) de terapia combinada, 25,7% (n=9) de monoterapia e 8,5% (n=3) de terapia com dois antidepressivos. Os fármacos prescritos em doses acima da faixa recomendada

foram amitriptilina 62,8% (n=22), imipramina 31,4% (n=11) e clomipramina 2,8% (n=1).

Estas prescrições foram predominantemente feitas para idosos 91,4% (n=33), não respeitando, portanto as doses geriátricas recomendadas. Parece não haver diferenças quanto ao padrão de doses prescritas e a faixa etária.

Diante do perfil dos pacientes com depressão maior, observa-se polifarmácia em 84,5% (n=224), presença de comorbidades em 57,7% (n=153) e idade avançada (idosos) em 26,8% (n=72), ou seja, fatores importantes que predispõem a **reação adversa a medicamentos** este grupo com diagnóstico de depressão maior, conforme **Tabela 10**.

Tabela 10. Fatores que predispõem à reação adversa a medicamentos nos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Fatores que predispõem à reação adversa a medicamentos	Total		Terapia combinada ≤ 4 semanas		Terapia combinada >4 semanas		Monoterapia		Monoterapia + terapia combinada ou terapia com dois antidepressivos		p*
	n (265)	% (100)	n (2)	% (100)	n (108)	% (100)	n (118)	% (100)	n (37)	% (100)	
Crianças	1	0,3	-	-	-	-	1	0,8	-	-	†
Idosos	72	26,8	2	100,0	33	30,5	27	22,7	10	27,0	†
Polifarmácia	224	84,5	2	100,0	107	99,1	79	66,4	36	97,3	†
Interação medicamentosa grave	36	13,6	-	-	17	15,7	2	1,7	17	45,9	†
Contraindicação	1	0,3	-	-	-	-	1	0,8	-	-	†
Posologia inadequada	2	0,7	-	-	-	-	1	0,8	1	2,7	†
Diagnóstico de depressão grave	20	7,5	-	-	15	13,9	3	2,5	2	5,4	†
Comorbidades	153	57,7	-	-	57	52,7	79	66,4	17	45,9	†
Tempo de diagnóstico											
até 1 ano	37	13,9	1	50,0	5	4,6	28	23,5	1	2,7	†
1 a 2 anos	63	23,7	-	-	19	17,6	39	32,7	8	21,6	†
2,1 a 5 anos	98	36,9	1	50,0	51	47,2	33	27,7	13	35,1	†
5,1 a 10 anos	66	24,9	-	-	33	30,5	18	15,1	14	37,8	†
> 10 anos	1	0,3	-	-	-	-	-	-	1	2,7	†

* Teste de comparação de proporções.

† Amostra insuficiente para calcular o p-valor.

Fonte: Elaboração própria.

Ao se considerar que o uso racional de medicamentos inclui o medicamento apropriado, para o paciente corretamente diagnosticado, na posologia exata, por

período de tempo adequado, com baixos riscos quanto à segurança e custos financeiros ao paciente, avaliou-se o uso racional da terapia antidepressiva de pacientes que seguiram continuamente o tratamento.

Pode-se verificar que os pacientes em monoterapia apresentaram uso mais racional do que os pacientes em terapia combinada, conforme a **Tabela 11**. A maioria dos pacientes em monoterapia, 94,3% (n=67), recebeu o medicamento apropriado, de acordo com as indicações aprovadas pela ANVISA e FDA, e que 1,4% (n=1) dos pacientes recebia fármaco contraindicado para sua condição e 4,2% (n=3) tinham a possibilidade de apresentar interação medicamentosa grave. Cerca de 94,3% (n=67) receberam doses e frequências adequadas, segundo Klasco (2011) e apenas 64,8% (n=46) apresentaram duração de tratamento adequado, mínimo de 3 meses, recomendado pela Associação Médica Brasileira para tratamento de Depressão maior e de Diretrizes Clínicas do Canadá, dos EUA e da Inglaterra, a fim de evitar recaídas.

Já na terapia combinada os resultados foram insatisfatórios, 81,1% (n=56) receberam fármaco apropriado, e 7,2% (n=5) com indicação de um não aprovado pela FDA para tratamento da depressão maior e 11,6% (n=8) tiveram prescrições que caracterizavam interação medicamentosa grave. A posologia adequada foi seguida em 79,7% (n=55) dos pacientes e surpreendentemente apenas 1,4% (n=1) de pacientes recebeu duração de tratamento adequado, até 4 semanas.

Observe-se que os índices mais em desfavor do uso racional de medicamentos refere-se à duração do tratamento, destacando-se a terapia combinada com apenas 1,4%.

Portanto, pode-se concluir que apenas 1,4% (n=1) de pacientes utilizou racionalmente a terapia combinada de antidepressivos e BDZ e 64,8% (n=46) fez uso racional da monoterapia para tratamento da depressão maior.

Análise estatística mostra que os pacientes com depressão maior tratados com monoterapia apresentaram frequências mais elevadas de utilização do fármaco apropriado ($p=0,02$) e com posologia adequada ($p=0,01$) do que os pacientes tratados com terapia combinada. Além disso, verificou-se tendência de seguirem o tratamento pelo tempo recomendado, apesar da diferença não ser estatisticamente significativa, de acordo com a **Tabela 11**. Apenas 1 paciente em terapia combinada utilizou até 30 dias, ou seja, tempo de tratamento com benefício definido. Os demais permaneceram em terapia combinada por mais de 30 dias, o que os expõe à

dependência, tolerância, riscos de quedas, acidentes e deficiências cognitivas e de coordenação.

Tabela 11. Conformidade da terapia antidepressiva aplicada aos pacientes com depressão maior (em uso ininterrupto) segundo indicadores para o uso racional. Porto Feliz-SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Variáveis	Pacientes em monoterapia		Pacientes em terapia combinada		p*
	n (71)	% (100)	n (69)	% (100)	
Medicamento apropriado	67	94,3	56	81,1	0,02
Posologia correta (dose e frequência)	67	94,3	55	79,7	0,01
Duração recomendada	46	64,8	1	1,4	0,19

* Teste de comparação de proporções.

Fonte: Elaboração própria.

5.2 Análise da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos utilizados no Programa de Saúde Mental do Município de Porto Feliz

5.2.1 Adequação da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos quanto à essencialidade e segurança de uso

Na relação de medicamentos padronizados do município de Porto Feliz-SP para uso no sistema nervoso central foram encontrados dez antidepressivos e quatro BDZ. Os **antidepressivos** sob padrão pertencentes à classe dos *tricíclicos* compreendem a amitriptilina (comprimidos de 25 mg), clomipramina (comprimidos de 10 mg e 25 mg), imipramina (comprimidos de 25 mg) e nortriptilina (cápsulas de 25 mg); aos *inibidores seletivos da recaptação de serotonina*, correspondem a fluoxetina (comprimidos de 20 mg e gotas 20 mg/5 ml), sertralina (comprimidos de 50 mg) e citalopram (comprimidos de 20 mg); aos *novos antidepressivos ou atípicos*, a bupropiona (comprimidos de 150 mg). Já os **BDZ** sob padrão e classificados como de *ação longa* compreendem o diazepam (comprimidos de 10 mg) e os de *ação curta ou intermédia*, o clonazepam (comprimidos de 2 mg), o nitrazepam (comprimidos de 5 mg) e o clobazam (comprimidos de 10 mg). Embora a bupropiona

seja classificada segundo ATC como antidepressivo, tem uso restrito no SUS. Está incluída no grupo do componente estratégico da assistência farmacêutica para controle do tabagismo e consta na RENAME desde 2006. Em relação aos demais medicamentos, treze compõem a REMUME de Porto Feliz, oito não constam na lista modelo da WHO-2011 (*nortriptilina de 25 mg, imipramina de 25 mg, fluoxetina 20 mg/5 mL solução oral, sertralina de 50mg, citalopram de 20 mg, clonazepam 2 mg, clobazam de 10 mg, nitrazepam de 5 mg*), oito não constam na RENAME-2010, na RESME-SP-2010 e tampouco na lista do Programa de Saúde Mental-MS-2002 (*imipramina de 25 mg, fluoxetina 20 mg/5 mL solução oral, sertralina de 50 mg, citalopram de 20 mg, clonazepam de 2 mg, clobazam de 10 mg, diazepam de 10 mg, nitrazepam de 5 mg*). Apenas quatro medicamentos da REMUME de Porto Feliz não constam no Programa Dose Certa-SP (*clomipramina de 10 mg, fluoxetina 20 mg/5 mL solução oral, citalopram de 20 mg e clobazam de 10 mg*). O Programa Dose Certa existe para pequenos municípios com população até 250 mil habitantes do Estado de São Paulo e distribui gratuitamente diversos tipos de medicamentos básicos e por isso os municípios incluem na sua lista a maioria dos medicamentos do Dose Certa. Existe portanto maior semelhança entre REMUME de Porto Feliz e o Programa Dose Certa - SP do que com as listas de referências, a WHO-2011 e RENAME-2010, que compõe o caráter de essencialidade, consoante **Tabela 12**.

Tabela 12. Relação de Medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos da REMUME do município de Porto Feliz, SP e existência na 17^a Lista de Medicamentos Essenciais da OMS (WHO, 2011), na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Brasil, 2010a), na Relação Estadual de São Paulo (São Paulo, 2010), no Programa de Saúde Mental do Ministério da Saúde (2009) e no Programa Dose Certa de São Paulo (São Paulo, 2011).

NOME GENÉRICO	Forma farmacêutica	Classificação ATC ^a	WHO 17 ^a lista 2011 ^b	Rename 2010 ^c	Resme-SP 2010 ^d	Programa de Saúde Mental-MS 2009 ^e	Programa Dose Certa-SP 2011 ^f
amitriptilina	comprimido de 25mg	N06AA09	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
clomipramina	comprimido de 10mg	N06AA04	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO
	comprimido de 25 mg	N06AA04	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
nortriptilina	cápsula de 25mg	N06AA10	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
imipramina	comprimido de 25mg	N06AA02	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
fluoxetina	comprimido de 20mg	N06AB03	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
	solução oral 20mg/5ml	N06AB03	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
sertralina	comprimido de 50mg	N06AB06	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
citalopram	comprimido de 20mg	N06AB04	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
bupropiona	comprimido de 150mg	N06AX12	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
clonazepam	comprimido de 2mg	N03AE01	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
clobazam	comprimido de 10mg	N05BA09	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
diazepam	comprimido de 10mg	N05BA01	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
nitrazepam	comprimido de 5mg	N05CD02	NÃO	NÃO	NAO	NÃO	SIM

^a WHO, 2011a

^b WHO, 2011b

^c BRASIL, 2010a

^d SÃO PAULO, 2010

^e BRASIL, 2009a

^f SÃO PAULO, 2011

Fonte: Elaboração própria.

De acordo com a classificação da FDA para **risco na gravidez/feto**, a maioria dos fármacos sob padrão (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, fluoxetina, sertralina, citalopram, bupropiona, clobazam, nitrazepam) estão na categoria C, ou seja, estudos em animais revelaram efeitos adversos ao feto e só assim devem ser usados em grávidas se o benefício em potência justificar o risco em potência para o feto. A classificação da imipramina foi encontrada somente no Comitê de Avaliação de Medicamentos da Austrália como incluída na categoria C, ou seja, é um fármaco que causa ou é suspeito de causar efeitos adversos no feto ou em recém-nascidos, porém sem causar malformações. Já o clonazepam e o diazepam estão na categoria D, que tem provas de risco fetal e que somente devem ser usados em situação de

perigo ou em doença grave nas quais os fármacos mais seguros não podem ser utilizados ou são ineficazes, de acordo com a **Tabela 13**.

Os antidepressivos e os BDZ sob padrão devem ser utilizados com cautela e com redução da dose **em idosos**, pois estes pacientes estão mais expostos a efeitos adversos. De acordo com o critério de Beers (FICK *et al.*, 2003), a fluoxetina, a amitriptilina e o diazepam são em potência inapropriados para uso em idosos independentemente do diagnóstico ou da condição clínica (grave ou não).

Não existe comprovação de benefício da utilização da maioria dos antidepressivos e BDZ **em crianças** (0-10 anos), além disso, as agências reguladoras e fontes de referência adotadas neste trabalho mostram que não há segurança que justifiquem o uso de tais fármacos nesta faixa etária (KLASCO, 2011).

Tabela 13. Restrição de uso dos antidepressivos e BDZ constantes na REMUME-Porto Feliz, na gravidez, para idoso e criança.

Nome Genérico	Risco na gravidez	Restrição para idoso	Restrição para criança
amitriptilina	C	cautela ^a gravidade alta ^d usar menor dose ^{c,e}	eficácia e segurança não estabelecida até 12 anos ^a
clomipramina	C	cautela ^a usar menor dose ^c	eficácia e segurança não estabelecida até 10 anos ^a
nortriptilina	C	cautela ^a usar menor dose ^c	uso a partir de 7 anos ^a ; contraindicada ^e
imipramina	C*	cautela ^a usar menor dose ^c	eficácia e segurança não estabelecida para menores de 6 anos ^a
fluoxetina	C	gravidade alta ^d usar menor dose ^c	eficácia e segurança não estabelecida para menores de 7 anos ^a
sertralina	C	-	eficácia e segurança não estabelecida ^a
citalopram	C	menor dose ^c	eficácia e segurança não estabelecida ^a
bupropiona	C	cautela ^a usar menor dose ^c	eficácia e segurança não estabelecida para menores de 18 anos ^a
clonazepam	D	cautela ^b usar menor dose ^c	uso a partir de 10 anos ^c
clobazam	C	usar menor dose ^c	uso a partir de 3 anos ^c
diazepam	D	Cautela ^b gravidade alta ^d usar menor dose ^e	eficácia e segurança não estabelecida para menores de 6 meses ^c
nitrazepam	C	cautela ^b usar menor dose ^c	-

^a BRITISH..., 2011a

^b BRITISH..., 2011b

^c KLASCO, 2011

^d FICK *et al.*, 2003

^e BRASIL, 2010b

5.2.2 Caracterização do processo de seleção de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos no elenco do município

O instrumento utilizado para caracterizar o processo de seleção de medicamentos no elenco de Porto Feliz-SP (**ANEXO C**) foi respondido pelo secretário municipal de saúde, atualmente uma médica. A equipe da Secretaria de Saúde responsável pelo atendimento da população de Porto Feliz é composta por 32 médicos, 1 farmacêutico, 15 enfermeiros e 17 odontólogos.

A secretaria municipal de saúde adquire medicamentos além do fornecidos pelo gestor estadual e federal para serem fornecidos aos usuários nos serviços de saúde. Para isso, o grupo responsável pela seleção de medicamentos é composto por um grupo de profissionais da área técnica (todas as especialidades médicas, farmacêutico e enfermeiros) e um gestor da Secretaria da Saúde. Este grupo de profissionais não é caracterizado como uma Comissão de Farmácia e Terapêutica. O grupo de profissionais que participa da seleção dos medicamentos é quem decide sobre incluir ou excluir determinado medicamento, mas quem toma a decisão final é o secretário da saúde. Vale ressaltar que não há um termo de declaração de conflitos de interesse para os membros que fazem a seleção de fármacos.

A lista de medicamentos é revisada anualmente, mas a fornecida para esta pesquisa não tinha data de revisão. O grupo aceita solicitações de inclusão ou exclusão de medicamentos somente de profissionais da própria secretaria da saúde, que devem apresentar informações a respeito das indicações de uso e a justificativa para a qualidade da terapêutica. Dados epidemiológicos, protocolos de tratamento, listas de referência (OMS, RENAME, RESME) e experiência dos profissionais são utilizados como fontes de informações para o processo de seleção dos medicamentos. Não são adotados dados da literatura científica, da indústria farmacêutica ou do Formulário Terapêutico Nacional.

Os parâmetros utilizados para avaliar a inclusão ou exclusão de um medicamento visam principalmente a eficácia, segurança, repercussão financeira e organização dos serviços para incorporar o uso do medicamento. A análise financeira envolve o custo do medicamento, o custo do tratamento e o custo comparado a outro fármaco, sendo sempre decisiva para incluir ou não determinado medicamento.

Quando se indagou sobre o que poderia ser melhorado no processo de seleção, deu-se ênfase que é necessária melhor análise das informações referentes aos medicamentos e maior capacidade de profissionais envolvidos no processo.

5.2.3 Consumo, em DDD, de antidepressivos e benzodiazepínicos no município

Entre os antidepressivos e BDZ com maior consumo no município em 2008, expressos em DDD/10.000hab./dia, destacam-se, nesta ordem: fluoxetina (156,7), diazepam (118,9), nitrazepam (47,9) e sertralina (28,4). Já em 2009 o maior consumo foi de fluoxetina (152,9), diazepam (118,1), sertralina (49,3) e nitrazepam (31,3), conforme a **Tabela 14**.

Tabela 14. Consumo de antidepressivos e BDZ dispensados no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, expressos em unidades e em DDD/10.000 habitantes/dia, nos anos de 2008 e 2009.

Denominação Comum Brasileira ^a	Apresentação	Consumo em Unidades		Consumo em DDD/10.000 habitantes/dia		DDD WHO ^b
		2008	2009	2008	2009	
cloridrato de amitriptilina	comprimido de 25mg	96.000	84.550	23,9	21,0	75
cloridrato de clomipramina	comprimido de 10mg	2050	1720	0,15	0,12	100
	comprimido de 25mg	33.300	27.180	6,2	5,07	
cloridrato de nortriptilina	cápsulas de 25mg	600	820	0,4	0,61	75
cloridrato de imipramina	comprimido de 25mg	85.300	72.360	15,9	13,5	100
bromidrato de citalopram	comprimido de 20mg	6020	190	4,5	0,14	20
cloridrato de fluoxetina	comprimido de 20mg	209.200	20.3900	156,2	152,2	20
	solução oral 20mg/ml	34	48	0,5	0,71	
cloridrato de sertralina	comprimido de 50mg	38.100	66.040	28,4	49,3	50
cloridrato de bupropiona	comprimido de 150mg	4290	5180	1,6	1,9	300
diazepam	comprimido de 10mg	159.300	158.120	118,9	118,1	10
nitrazepam	comprimido de 5mg	64.250	42.000	47,9	31,3	5
clonazepam	comprimido de 2mg	82.130	105.600	15,3	11,1	8
clobazam	comprimido de 10mg	4130	3710	1,5	1,38	20

^aBRASIL, 1996

^bWHO, 2011a

Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

6.1 Análise do uso racional da combinação de antidepressivos a benzodiazepínicos em usuários com depressão maior e a relação fatores de risco para desenvolvimento de reação adversa a medicamentos

A utilização de psicofármacos, especialmente antidepressivos, tem crescido consideravelmente nas últimas décadas, provavelmente por haver aumento de diagnósticos de transtornos depressivos, ampliação das indicações terapêuticas dessa classe farmacológica e aparecimento de novos fármacos mais bem tolerados (GARCIAS *et al.*, 2008).

Um levantamento inglês observou crescimento no número médio de prescrições de antidepressivos por pacientes, de 2,8 em 1993 a 5,6 em 2004. O uso e a prescrição têm aumentado não apenas em quantidade, mas também em duração do uso, sendo na maioria das vezes utilizados por períodos acima do que é recomendado na literatura especializada. Porém, poucos estudos brasileiros têm investigado o consumo e o uso racional de antidepressivos, havendo ainda muitas lacunas nos cuidados prestados aos pacientes deprimidos (WANNMACHER, 2010; SANTOS, 2009).

Este estudo identificou que os antidepressivos foram prescritos principalmente para tratamento da ansiedade (37,2%) e depressão maior (30,5%). Os transtornos de humor e de ansiedade são muito prevalentes, e estima-se que 4,1% dos pacientes atendidos nos serviços de atenção primária de saúde recebem tratamento para distúrbios mistos de ansiedade e depressão (VALENSTEIN *et al.*, 2004).

A ansiedade pode ser fator de risco para transtorno de depressão maior assim como a depressão para a ansiedade. Segundo Lamoure (2009a), a ansiedade deve ser identificada e tratada precocemente para prevenir depressão e a depressão para evitar piora dos desfechos clínicos da ansiedade. Estima-se que até 2020 a depressão será a segunda causa de incapacidade em países desenvolvidos e a primeira em países em desenvolvimento (FLECK *et al.*, 2009).

Depressão maior é um transtorno de humor frequente, enfraquecedor, que pode ameaçar a vida, mas pode ser tratado com sucesso. Com o advento de medicamentos antidepressivos mais bem tolerados, entre os anos 1987 e 1997,

houve aumento significativo de pacientes recebendo tratamento farmacológico em ambulatório para depressão maior. Além disso, posteriormente, revisão sistemática sobre o uso de antidepressivos para distúrbios de ansiedade mostrou que os antidepressivos são superiores a placebo no tratamento da ansiedade, assinalando-se NNT de 5, o que impulsiona atualmente a prescrição de antidepressivos para esta enfermidade também (KAPCZINSKI *et al.*, 2009).

Os pacientes com depressão maior eram na maioria mulheres (86,4%), na faixa etária de 21 e 59 anos (70,5%) e idosos (27,1%), casadas (56,6%), apresentando comorbidades (52,8%) e uso concomitante de outros medicamentos (50,5%). Diversos estudos confirmam esta tendência, por exemplo, o *DSM-IV-TR* define que a depressão maior é duas vezes mais comum em mulheres, adolescentes e adultas, começando em média aos 25 anos, com possibilidade significativa para o surgimento de outras enfermidades e consequentemente utilização de outros medicamentos. A prevalência do sexo feminino foi observada em Pelotas (65,9%), Boston (67%), Catalunha (67,7%) e da idade adulta também (GARCIAS *et al.*, 2008; WEILBURG *et al.*, 2003; URGELL *et al.*, 2005).

Segundo Lima (1999), a prevalência do sexo feminino e idade acima de 20 anos na depressão são encontradas em diversos contextos. O sexo feminino não seria um fator de risco, mas sim as culturas e seu apoio social. A idade também não representaria fator de risco, mas fatores sociais põem as pessoas mais jovens em maior risco, assim como a predisposição biológica para a depressão maior pode aumentar com a idade. A influência da situação conjugal é mais frequente entre pessoas divorciadas, separadas ou viúvas, porém tem variedade de acordo com o sexo. Mulheres solteiras parecem ser menos expostas à depressão do que casadas e com os homens ocorre situação oposta. A prevalência destes fatores relacionados a sexo, idade e situação conjugal é reforçada mais uma vez neste estudo.

As comorbidades mais encontradas foram a hipertensão arterial sistêmica (35,3%), o diabetes *mellitus* (10,8%) e o hipotireoidismo (9,5%). Tais enfermidades apresentam alta prevalência no mundo e tem importância significativa no aumento da morbidade e mortalidade dos pacientes, e como tal acarretam o uso de medicamentos de modo prolongado como forma de tratamento (KATON *et al.*, 2005).

Assim, os fármacos mais utilizados concomitantemente com os antidepressivos foram aqueles que atuam no sistema renina-angiotensina (14,8%),

psicolépticos (14,5%), diuréticos (9,7%), antiepilépticos (8,9%), fármacos utilizados em diabetes (7,5%), para distúrbios de acidez gástrica (5,3%) e para terapia da tireóide (5,2%). Provavelmente, os psicolépticos e antiepilépticos tiveram esta elevada prevalência por serem estratégias utilizadas por alguns psiquiatras para dar potência à resposta antidepressiva, e os demais estão de acordo com as doenças prevalentes desta população que são hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* e hipotireoidismo.

Esses dados levantam algumas questões sobre a diferenciação entre o transtorno depressivo maior e transtorno de humor devido a uma condição médica geral ou induzido por substância química. O transtorno de humor devido a uma condição médica geral é uma perturbação proeminente e persistente do humor, decorrente de condições médicas, incluindo condições endócrinas (hiper e hipotireoidismo), metabólicas, neurológicas degenerativas (doença de Parkinson), vascular cerebral (acidente vascular cerebral) e auto-imunes (lúpus). Pode também estar associado com intoxicação ou abstinência de algumas classes de substâncias: álcool, anfetamina, sedativos, hipnóticos e ansiolíticos. Alguns medicamentos também evocam sintomas de humor como os anticolinérgicos, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, antipsicóticos, contraceptivos. Metais pesados e toxinas, tais como inseticidas organofosforados, monóxido de carbono, dióxido de carbono) também causam transtornos de humor (MANUAL..., 2002).

Elevados índices de comorbidades de condições endócrinas e uso concomitante de fármacos que evocam alterações do humor e por sintomas de distúrbios desta natureza, mostram a possibilidade dos diagnósticos de depressão maior estarem superestimados.

Outro ponto que deve ser lembrado é que Porto Feliz é um município economicamente agrícola, o que expõe grande parte de seus trabalhadores a pesticidas nas lavouras de cana de açúcar e de uva, fator considerado desencadeante de transtornos de humor. Estes trabalhadores são diariamente expostos, usam pouca proteção, devido a razões culturais e econômicas, e parecem subestimar a toxicidade dos pesticidas organofosforados. Amr *et al.* (1997) detectaram que, comparados ao grupo controle, os indivíduos expostos a pesticidas apresentaram aumento significativo na frequência dos transtornos psiquiátricos, especialmente transtornos depressivos. Em 2003, Salvi *et al.* conduziu um estudo no

sul do Brasil e encontrou parcela significativa de agricultores com sintomas psiquiátricos, como ansiedade e depressão maior.

A escolha do fármaco para tratar qualquer doença mental deve levar em conta as características biológicas e psicológicas do paciente, assim como os aspectos sociais que o cercam. A decisão deve ser tomada considerando a efetividade, a toxicidade do fármaco, interações medicamentosas, aceitação do paciente e custo. De acordo com Lamoure (2009b), é como se fosse um diamante lapidado sendo avaliado em suas várias faces.

Os antidepressivos mais prescritos em Porto Feliz foram os ISRS (64,9%), seguido dos tricíclicos (33,3%) e dos não convencionais (1,7%). Em relação aos ISRS, destacou-se a fluoxetina com 79,3% das prescrições e entre tricíclicos, a amitriptilina (45,7%). Vale ressaltar que apenas a bupropiona do grupo dos não convencionais está sob padrão no município e verificou-se em 1,7% das prescrições, sendo destinada exclusivamente para tratamento da síndrome de dependência à nicotina. A bupropiona é considerada tratamento de primeira escolha, segura e eficaz, pois alivia sintomas da abstinência de nicotina, como irritabilidade, problemas de concentração e depressão (BRASIL, 2010a).

Diante de características cardiotóxicas, de elevados índices de efeitos adversos e de abandono dos tricíclicos, é esperado que os ISRS ocupem posição de destaque na prescrição antidepressiva. Isso também foi constatado em outros estudos voltados para a prescrição de antidepressivos, na qual houve maiores índices de ISRS do que de tricíclicos, por exemplo, em Pelotas-RS (60,2% versus 31,7%); Boston-EUA (53% versus 7%); Chile (79% versus 14%) (GARCIAS *et al.*, 2008; WEILBURG *et al.*, 2003; JIRON *et al.*, 2008).

Para tratar depressão maior somente os ISRS e os tricíclicos foram prescritos, destacando-se a fluoxetina. Fato compreensivo diante do perfil de maior tolerabilidade dos ISRS e mercadologia quando do lançamento da fluoxetina. A fluoxetina foi mais prescrita para pacientes com depressão maior do que para os pacientes com outras CID ($p < 0,001$). Os ISRS são tão efetivos quanto os tricíclicos, porém são menos frequentemente descontinuados por efeitos adversos (CIPRIANI *et al.*, 2009b).

Apesar de serem fármacos pouco seguros, durante muitos anos, os tricíclicos, especialmente a amitriptilina, foram considerados agentes de referência para tratamento da depressão. Posteriormente, nos anos 1980, a fluoxetina foi introduzida

no mercado e rapidamente tornou-se o fármaco mais prescrito para tratar depressão maior. A fluoxetina passou a ser considerada pela mídia como um tratamento *fashion*, tornando-se um fenômeno sócio-psicofarmacológico. No entanto, revisão sistemática, mostra que não há diferenças em termos de efetividade entre os ISRS e os tricíclicos, e a vantagem reside na maior tolerabilidade e menor abandono dos ISRS (GUAIANA *et al.*, 2009; CIPRIANI *et al.*, 2009b).

Diretrizes clínicas para tratamento da depressão, por exemplo, Brasil, Canadá, EUA, Inglaterra, Nova Zelândia e Austrália recomendam como primeira linha de tratamento os ISRS. Os tricíclicos são considerados quase sempre como segunda linha por causa de sua segurança, tolerabilidade e exacerbação potência em pacientes suicidas (FLECK *et al.*, 2009; KENNEDY *et al.*, 2001; DEPRESSION..., 2006; DEPRESSION..., 2009; AUSTRALIAN..., 2004).

A característica da depressão como transtorno de humor persistente e recorrente é confirmada também neste estudo já que 36,9% dos pacientes foram diagnosticados com depressão maior há mais de 2 anos e 24,9% há mais de 5 anos.

Aproximadamente 73,9% dos pacientes não tiveram alteração da terapia prescrita inicialmente, seja ela monoterapia, terapia combinada ou terapia com dois antidepressivos, mas 26,1% dos pacientes tiveram alguma alteração nos tratamentos inicialmente propostos. Estas alterações sugerem a busca por estratégias mais bem toleradas ou com melhores resultados de acordo com cada paciente.

Ao se relacionar tempo de diagnóstico para depressão (leve, moderada, grave e inespecificada) e o uso de terapias distintas (monoterapia, terapia combinada de antidepressivos mais BDZ e terapia com dois antidepressivos), observa-se que os índices mais altos de pacientes que não tiveram alteração na terapia são encontrados naqueles diagnosticados há mais de 2 anos e que fazem uso de terapia combinada (19,2%). Pacientes com depressão moderada há mais de cinco anos (12%) foram aqueles que mais mudaram de terapia ao longo do tratamento.

Já a terapia com dois antidepressivos foi mais utilizada na depressão com gravidade inespecificada. A estratégia de associar dois antidepressivos é recomendada pelas diretrizes clínicas do Brasil, da Inglaterra e dos EUA para pacientes refratários a tratamentos ou que não respondem e constitui o chamado "*jump-start response*" (FLECK *et al.*, 2009; DEPRESSION..., 2006; DEPRESSION..., 2009).

As diretrizes da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão, revisadas em 2009, propõem tratar o episódio depressivo por pelo menos quatro semanas antes de mudar de estratégia terapêutica. Se não houver uma resposta satisfatória neste período, recomenda-se verificar a dose, a adesão ao tratamento e rever o diagnóstico. A partir disso, aumentar a dose, mudar para outra classe de antidepressivos e considerar a mudança para um IMAO em pacientes com sintomas atípicos, sucessivamente. Se ainda não se apresentar resposta satisfatória com o segundo antidepressivo, deve-se adicionar um agente que dê potência, psicoterapia ou eletroconvulsoterapia dependendo de cada caso (FLECK *et al.*, 2009).

Aproximadamente, 16,6% dos pacientes apresentavam sintomas leves de depressão e recebiam farmacoterapia, prevalecendo a terapia combinada (40,9%), mas opções mais seguras e benéficas poderiam estar sendo usadas. Esta prática não é recomendada, pois ensaios clínicos controlados randomizados indicam pequenos ou nenhum benefício do tratamento farmacológico sobre placebo, devendo ser reservado apenas para pacientes com depressão moderada a grave (CASSELS, 2010).

Diretrizes de Brasil, Canadá, EUA, Inglaterra, Nova Zelândia e Austrália recomendam como primeira linha de tratamento para depressão leve apenas psicoterapia (FLECK *et al.*, 2009; KENNEDY *et al.*, 2001; DEPRESSION..., 2006; DEPRESSION..., 2009; AUSTRALIAN..., 2004).

Revisão sistemática realizada em adultos com depressão leve a moderada mostrou que a psicoterapia (principalmente a psicoterapia interpessoal e a terapia cognitiva), aumentou a proporção de pacientes que apresentaram remissão dos sintomas depressivos depois de 10-34 semanas quando comparadas com o grupo controle (placebo, cuidados usuais). Outra revisão comparou três tratamentos - psicoterapia (terapia cognitiva e interpessoal), antidepressivos e placebo - em pacientes de ambulatório com depressão leve a moderada e encontrou aumento significativo na remissão dos sintomas nos que utilizavam medicamentos e psicoterapia. Porém, a proporção de remissão foi de 46,3% com psicoterapia, 46,4% com farmacoterapia de tricíclicos e fenelzina e 24,4% com placebo-controle (PRICE *et al.*, 2007).

Com este cenário, tornou-se interessante investigar a psicoterapia especialmente nos pacientes que em algum momento utilizaram terapia combinada para tratar depressão maior e constatou-se pequeno número de pacientes (7,1%)

sob psicoterapia com terapia farmacológica não sendo possível estabelecer relação entre estes dois parâmetros.

A psicoterapia desenvolvida no SUS é a psicoterapia de grupo que consiste em reunir um grupo de pacientes com sintomas semelhantes a fim de estimulá-los a expor seus pensamentos e sentimentos uns aos outros processando o que atualmente denomina-se de fatores terapêuticos: universalidade, aceitação e instilação de esperança. Isso faculta a identificação, a revelação de particularidades, o oferecimento de apoio a resolução dos problemas e superação dos desafios que se assemelham. A um tempo, contribui para reduzir o isolamento social e o possível estigma, associado, dependendo da gravidade da enfermidade, e o padecimento que a própria pessoa impõe ao semelhante (BECHELLI, SANTOS, 2004).

A interação é livre e espontânea, os pacientes participam verbalmente ou em silêncio e, à medida que o grupo amadurece, os participantes tornam-se mais envolvidos e comprometidos entre si, compartilham idéias, trocam suas experiências e oferecem espontaneamente apoio, esclarecimentos e interpretações uns aos outros (BECHELLI, SANTOS, 2005).

Informações obtidas com a psicóloga e com funcionários do ambulatório de Saúde Mental revelaram que embora a lista de espera para assistência psicológica em adultos seja muito grande, parcela significativa de pacientes desistem. Alguns não frequentam por não conseguirem conciliar com os horários de trabalho e outros informam principalmente problemas de se colocar em grupo, inibição para falar diante de pessoas desconhecidas e ainda receio de serem criticadas ou de ocorrer observações de colegas. Desistem logo no início, o que impede o amadurecimento do grupo assim como a construção do envolvimento e comprometimento entre si. Alguns manifestam preferência por atendimento individual, no qual haveria mais oportunidade para falar e se sentiriam mais à vontade. Apesar de reconhecer as possibilidades da psicoterapia de grupo, esses dados permitem refletir sobre os limites do atendimento em grupo nos serviços públicos de saúde mental.

O município também não oferece atendimento psicológico à população com transtornos decorrentes do uso e dependência de substâncias psicoativas, como álcool e outras drogas. Logo, vale considerar a oportunidade de instituir um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) e de um Centro de Atenção Psicossocial para usuários de álcool e drogas (CAPS-AD).

O CAPS é um serviço de saúde aberto e comunitário do SUS, um lugar de referência e tratamento para pessoas que sofrem de transtornos mentais, psicoses, neuroses graves e demais quadros, cuja gravidade e/ou persistência justifiquem sua permanência em um equipamento de cuidado intensivo, comunitário, personalizado e promotor de vida. Seu propósito é oferecer atendimento à população, realizar acompanhamento clínico e propiciar reinserção social dos usuários através do acesso ao trabalho, lazer, exercício dos direitos civis e fortificação de laços familiares e comunitários (BRASIL, 2004).

Das prescrições destinadas a tratar depressão maior em adultos, 53,7% ($p < 0,05$) correspondiam a terapia combinada, 42,3% a monoterapia, e 3,9% terapia com mais de um antidepressivo.

Os oito antidepressivos encontrados foram prescritos em **monoterapia** para diversas indicações clínicas, porém este estudo restringiu-se a analisar a aprovação da ANVISA e da FDA e o grau de recomendação somente das prescrições que apresentavam CID para episódios depressivos (F-32), foco principal desta pesquisa. Assim, aos adultos foram prescritos ISRS, como a fluoxetina (65,4%), sertralina (3,5%), citalopram (1,9%) e tricíclicos, como a amitriptilina (17,8%), clomipramina (0,6%), imipramina (10,5%) e nortriptilina (0,1%). Todos esses fármacos eram aprovados pela ANVISA e FDA para tratamento da depressão maior, exceto a clomipramina, que não é aprovada pela FDA para tratamento desta enfermidade. Além disso, dois destes fármacos (imipramina e clomipramina) possuem grau de recomendação de uso IIB, significando que esta indicação pode ser útil apenas em alguns casos e sua prova de eficácia é ainda inconclusiva. O grau de eficácia de todos estes fármacos é B, ou seja, comprovação incerta (ANVISA, 2010; KLASCO, 2011).

Apenas uma criança de seis anos apresentou depressão maior e recebeu psicoterapia e tratamento com fluoxetina, fármaco que não apresenta dados de eficácia e segurança para crianças com menos de 8 anos, não sendo aprovado nem pela ANVISA e nem pela FDA nesta situação. A depressão não é comum nesta idade e apresenta elevado grau de remissão espontânea. A psicoterapia deve ser a primeira opção de tratamento e a farmacoterapia deve ser reservada para casos mais graves, persistentes e para crianças acima de 10 anos. Revisão sistemática envolvendo ISRS para transtornos depressivos em crianças e adolescentes mostrou que a fluoxetina foi modestamente efetiva em reduzir os sintomas da depressão

quando comparados com placebo. Portanto, a psicoterapia seria a opção mais segura para tratar esta criança de seis anos (HETRICK *et al.*, 2009; ANVISA, 2010; KLASCO, 2011).

Já nos idosos, a depressão é relativamente comum e há aumento progressivo nas prescrições de antidepressivos neste grupo etário, fato constatado neste estudo, com 27,1% dos pacientes. Revisão sistemática da Cochrane de antidepressivos *versus* placebo para tratamento de depressão em idosos concluiu que aproximadamente 50%-60% dos idosos apresentam melhora clínica no tratamento com antidepressivos. Não foi encontrada qualquer diferença de eficácia quando comparadas as classes de antidepressivos, porém existem diferenças no perfil de tolerabilidade e de efeitos adversos. Os idosos parecem ser mais propensos a efeitos cardiovasculares e anticolinérgicos dos tricíclicos e toleram menos os efeitos gastrintestinais dos ISRS, o que pode afetar a efetividade do tratamento e exigir cuidadoso acompanhamento clínico (MOTTRAM; KENNETH; STROBI, 2009).

A **terapia combinada** apresentou porcentagem mais elevada (53,7%) para tratar depressão neste município. É prática comum em todas as partes do mundo, justificável e até mesmo necessária no início do tratamento. Dados comprovam que a depressão frequentemente coexiste com ansiedade e que a fase aguda da doença é acompanhada de ansiedade, insônia e irritabilidade. Aliado a isso, o início do efeito de qualquer antidepressivo é lento, podendo até ocorrer nos primeiros dias piora do quadro. Demoram tipicamente 2-4 semanas para fornecer benefício substancial, período em que o paciente continua a sofrer, podendo deixar o regime de tratamento, se tornar ainda mais desanimado, com propensão ao risco de suicídio (GUIMARÃES, 2010).

Atualmente, a prática de acrescentar um BDZ a um antidepressivo ganhou valor especial desde que os ISRS foram considerados como primeira linha de tratamento para depressão maior. Os ISRS comumente apresentaram efeitos adversos como agitação e distúrbios do sono. Em razão de elevada potência os BDZ (clonazepam, alprazolam, lorazepam) são frequentemente usados na prática clínica junto de ISRS para tratar depressão maior (SMITH *et al.*, 1998).

Desta forma, a terapia combinada traz a prescrição de BDZ, o qual não apresenta nenhum efeito antidepressivo, porém pode interferir positivamente no início do tratamento da depressão maior. Aliviam insônia, ansiedade, agitação, mas não atuam no humor, no grau de interesse ou quanto a suicídio (JOHNSON, 1985).

Ensaios clínicos controlados randomizados e metanálises comprovam que os pacientes em terapia combinada de antidepressivo mais BDZ apresentam melhor resposta e menos abandono na primeira, segunda e quarta semana de tratamento do que aqueles em monoterapia. Análise sugere que entre 8 pacientes tratados com terapia combinada ao longo de 4 semanas, um se beneficia, apresentando melhora de pelo menos 50% na gravidade da depressão. A partir da quarta semana este benefício se perde. Apenas o alívio da ansiedade é observado até a sexta semana (FURUKAWA *et al.*, 2009; BARBUI *et al.*, 2007).

Análise *post hoc* de um ensaio clínico controlado ao acaso, duplo-cego conduzido por SMITH *et al.* (1998), concluiu também que a condição de depressão ansiosa não foi um preditor para melhora dos sintomas depressivos da terapia combinada *versus* monoterapia. A vantagem foi observada numericamente, mas não estatisticamente quanto à remissão dos sintomas depressivos, a qual apresentou NNT de 3 para pacientes com depressão ansiosa e NNT de 10 para pacientes sem depressão ansiosa (PAPAKOSTAS *et al.*, 2010).

No entanto, as prescrições de BDZ devem ser cuidadosamente ponderadas e só devem ser emitidas para tratamentos no curto prazo (não mais do que 4 semanas) para alívio da ansiedade ou insônia, pois em longo prazo, os riscos de efeitos adversos como alterações nas capacidades cognitivas, problemas de memória, mudanças de humor e doses excessivas, se misturadas com outros fármacos, superam seus benefícios. A dependência pode se desenvolver com poucas semanas ou meses de uso regular e consequentemente acarretar sofrida síndrome de abstinência quando se interromper o uso BDZ (DENIS *et al.*, 2009).

Estudos sugerem que os BDZ aumentam o risco de quedas em idosos, e assim o risco de fratura de quadril (OR=1,47). Os BDZ de meia vida longa (diazepam) estão associados ao aumento do risco de acidentes de trânsito. Já os BDZ de meia vida curta são mais difíceis de serem retirados do que os de meia vida longa. Diante disso, os usuários de algum tempo deveriam ser identificados, orientados sobre os riscos aos quais estão expostos e então encorajados a reduzir gradativamente o uso de BDZ (SPECIFIC..., 2002).

Por estes motivos, optou-se por avaliar o tempo de tratamento combinado através de três ópticas: tempo de uso indicado em cada prescrição, total de tempo de uso da terapia combinada (independente se houve mudança na combinação, ou

se o uso foi contínuo ou intermitente) e tempo total de uso daqueles pacientes que fizeram uso contínuo.

De acordo com o tempo indicado em cada prescrição destinada a tratar depressão, apenas 22,7% apresentaram período igual ou inferior a quatro semanas. Destas, as combinações com ISRS (83,1%) foram as que mais apresentaram tempo de uso até 4 semanas, principalmente as combinações com fluoxetina (50,5%), e tinham maior probabilidade de serem prescritas pelo período recomendado.

Quanto ao tempo total de uso da terapia combinada, independente se houve alteração ou não da combinação, ou se o paciente utilizou de maneira contínua ou intermitente, somente 1,5% dos pacientes utilizaram até quatro semanas. Em geral, cerca de 72,4% dos pacientes utilizaram por 360 dias ou mais. Especificamente, tanto os pacientes com depressão leve, moderada como grave (50%, 50%, 58,8% respectivamente) utilizaram por mais de 360 dias, não sendo verificada nenhuma diferença significativa quanto a gravidade e o tempo de utilização. Já os pacientes com gravidade inespecificada utilizaram por período menor de tempo, até 180 dias (40,9%).

O uso contínuo da terapia combinada foi observada em 69 (51,4%) dos pacientes com depressão maior e destes somente um paciente (1,4%) utilizou até quatro semanas. A maioria 33 (47,8%) utilizou por mais de 360 dias continuamente.

Seja avaliando o tempo indicado nas prescrições ou tempo de uso por paciente, os resultados são surpreendentes e mostram que o longo tempo de uso encontrado não é recomendado, é irracional, o que expõe estes pacientes a riscos sérios e desnecessários, já que a adição de um BDZ deve ser sensatamente considerada por causa de efeitos indesejáveis que traz. Parece ter sido esquecido que os BDZ devem ser prescritos durante o menor tempo possível e que os de meia vida longa causam efeito residual durante o dia e repetidas doses tendem a se acumular, ou que os de ação curta provocam mais fenômenos de abstinência ou principalmente que os idosos são mais sensíveis aos seus efeitos (BRITISH..., 2011b).

Houve maior utilização da combinação de antidepressivo mais BDZ de curta ou intermédia ação, porém quando analisadas individualmente, as combinações mais prescritas foram fluoxetina+diazepam (23,7%), fluoxetina+clonazepam (14,4%) e sertralina+clonazepam (11,2%). Estudo de utilização de psicofármacos em atenção primária, realizado na Catalunha, Espanha, destaca a elevada proporção de

pacientes em longo tempo de terapia combinada de antidepressivos e BDZ, sendo a combinação de fluoxetina ou paroxetina com alprazolam ou lorazepam as mais utilizadas, predominando também a combinação de ISRS+BDZ de ação curta a intermédia e longo tempo de tratamento. No *Department of Veterans Affairs mental health settings*, dos EUA, os achados indicaram que o clonazepam foi o BDZ mais frequentemente prescrito na terapia combinada, seguido do lorazepam e diazepam e comumente receberam longo tempo de tratamento. Já neste estudo, os resultados diferem, sendo os mais prescritos, o diazepam, seguido de clonazepam e nitrazepam (URGELL *et al.*, 2005; VALENSTEIN *et al.*, 2004).

Na **monoterapia** (independente se o paciente utilizou de maneira contínua ou intermitente), 7,1% pacientes recebeu tratamento por 90 dias, tempo mínimo recomendado e parcela considerável de pacientes 68,8% receberam tratamento por pelo menos 180 dias, tempo de uso ideal recomendado pelas diretrizes de Brasil, Canadá, EUA e Inglaterra. Esta fase é chamada de fase de continuação e é importante para prevenir recaídas (FLECK *et al.*, 2009; KENNEDY *et al.*, 2001; DEPRESSION..., 2006; DEPRESSION..., 2009).

Caso se considere apenas aqueles que a utilizaram continuamente 50,3% (n=71), nota-se que apenas 2,8% (n=2) utilizaram por 90 dias, tempo mínimo recomendado e que 63,4% (n=45) utilizaram por pelo menos 180 dias, tempo ideal para prevenir recaídas. Curiosamente, 5,6% (n=4) dos pacientes que fizeram uso somente de monoterapia e de forma contínua, utilizaram até no máximo 30 dias, tempo de latência do fármaco, no qual não há benefícios clínicos significantes.

Diretrizes clínicas do Brasil indicam que se o paciente ainda apresentar riscos de recaída ou então já ter apresentado mais de cinco episódios, deve-se seguir com a fase de manutenção, que pode durar de 1 a 5 anos ou então por tempo indeterminado (FLECK *et al.*, 2009).

Quanto às **especialidades médicas**, os psiquiatras foram os que mais prescreveram antidepressivos (70,6%) em geral, e os que mais aplicaram terapia combinada para tratamento da depressão maior por mais de quatro semanas (76,6%), tempo de tratamento não recomendado. Em Ribeirão Preto-SP (2001) a maioria das prescrições de antidepressivos e ansiolíticos também foi feita por especialistas em psiquiatria. No entanto, esses achados são contrários ao estudo realizado em Boston (2003) no que se refere à adequação da prescrição (medicamento e tempo de uso), que identificou índices mais altos quando houve a

colaboração dos psiquiatras com os clínicos gerais do que quando os pacientes foram tratados somente com médicos da atenção primária (SEBASTIÃO; PELA, 2004; WEILBURG *et al.*, 2003).

Muitos autores discutem quão difícil é o diagnóstico correto, e a necessidade de treinamento e de instrumentos adequados para avaliação clínica na saúde mental. Segundo Santos (2009) existem obstáculos para distinguir entre sintomas e diagnósticos como também grande confusão entre os profissionais sobre o que é uma doença que mereça uma intervenção farmacológica e sobre outra que mereça outros tipos de intervenções benéficas. A presença de sintomas como irritabilidade, fadiga, insônia, problemas de concentração, esquecimento, ansiedade e queixas somáticas podem ocorrer sem delinear de fato uma doença mental tampouco a necessidade de intervenção farmacológica.

Ao seguir o instrumento recomendado pela DSM-IV ou CID-10 para diagnóstico de depressão maior, o médico deverá avaliar o quadro com aproximadamente 21 questões, o que demanda maior tempo de consulta, o que na maioria das vezes não é possível no sistema público de saúde (MANUAL..., 2002; JANCA *et al.*, 1994).

Na assistência à saúde quanto a especialidades, diagnósticas e terapêuticas no âmbito do SUS, há excesso de demanda, grande pressão, longas listas de espera e conseqüentemente insatisfação com o funcionamento do sistema de saúde. Não há muito tempo para diálogo, para tirar dúvidas, para conhecer a pessoa na sua singularidade, sua experiência-sofrimento, enfim de se aproximar mais do paciente para obter dados mais relevantes e não apenas os dados sobre os sintomas. Deixar de obter uma boa história clínica ou de considerar o contexto da situação atual de vida do paciente pode levar a erros de diagnósticos (SADOCK, SADOCK, 2007; SANTOS, 2009).

Assim, se o diagnóstico correto de distúrbio mental não é facilmente obtido, certamente a prescrição para tratamento estará seriamente comprometida, o que faz pensar que a frequência de transtornos de humor pode estar subestimada ou então superestimada e conseqüentemente a prescrição de antidepressivos e BDZ inflacionada (SEBASTIÃO; PELA, 2004).

De acordo com Santos (2009), a prevalência de sofrimento mental comum (sintomas que não são suficientes para determinação de um transtorno psiquiátrico) é alta na comunidade, mas a de transtornos psiquiátricos graves – principal alvo dos

psicofármacos – não é tão prevalente assim. Logo, populações com quadros depressivos recebem menos tratamentos farmacológicos, enquanto que populações com sintomas, que não chegam a preencher os critérios diagnósticos estão expostas à iatrogenia. Neste sentido, os medicamentos atingem não necessariamente o público que teria um benefício definido, mas um público com outras demandas socioeconômicas com consentimento de profissionais da saúde (SANTOS, 2009).

O ônus econômico da depressão é alto, impulsionado principalmente pela perda de produção no trabalho e por elevados índices de recidiva. Embora o diagnóstico correto seja indispensável para o tratamento da depressão, a efetividade da farmacoterapia escolhida é a chave para o sucesso terapêutico e para os custos envolvidos na área da saúde. O aumento do ônus da depressão também pode ter causa no tratamento inadequado da terapia com antidepressivos (WEILBURG *et al.*, 2003).

Paralelamente, há aumento progressivo de **polifarmácia** principalmente na área de psiquiatria, e na prática essas associações podem ser tanto úteis como em potência lesivas para o paciente. Em algumas situações, o uso de dois ou mais fármacos que atuem no sistema nervoso central, seja da mesma classe ou de classes diferentes, pode ser indicada e até ser racional, como é o caso da terapia combinada de antidepressivos mais BDZ no início do tratamento de depressão ou então no tratamento de doenças coexistentes, no incremento de potência do efeito farmacológico ou no controle de reações farmacológicas indesejáveis. De outro lado, as interações fármaco-fármaco podem ser muito lesivas ao paciente, causar efeitos adversos graves, predispor a reação adversa a medicamentos e até mesmo causar morte. Além disso, são fortemente influenciadas por diversos fatores como idade, comorbidades e fatores genéticos. Assim, tornou-se indispensável conhecer a realidade dessa população usuária de antidepressivos (CAMPIGOTTO *et al.*, 2008; MOJTABAI; OLFSON, 2010).

A análise das prescrições envolvendo antidepressivos mostrou que 78,5% delas apresentavam polifarmácia psicotrópica, 6,5% de possíveis interações medicamentosas graves e 2,0% tinham contraindicação. Destacou-se a associação de fluoxetina+amitriptilina (33,9%) e fluoxetina+haloperidol (18,8%), as quais apresentam possibilidade para interações medicamentosas graves, ambas têm maior risco de cardiotoxicidade e ainda predispõem à toxicidade de tricíclicos e haloperidol respectivamente.

Já nos pacientes com depressão maior, a tendência a polifarmácia gira em torno de 91% das prescrições, prevalecendo a associação de fluoxetina+amitriptilina (40,2%), fluoxetina+clorpromazina (21,9%) e fluoxetina+imipramina (20,1%), possíveis interações farmacológicas graves, com sério risco de cardiotoxicidade. Esses dados endossam os achados de um outro estudo, desenvolvido nos Estados Unidos, que também constatou o aumento de polifarmácia envolvendo medicamentos antidepressivos, combinações de dois ou mais antidepressivos e antidepressivos mais antipsicóticos (MOJTABAI; OLFSON, 2010).

O uso de dois antidepressivos, observado em 6,3% das prescrições analisadas, é opção que só deveria ser considerada quando a monoterapia não apresentou resultados significantes e depois de substituição de classes de medicamentos antidepressivos. Diretrizes de Brasil, Inglaterra e EUA recomendam a associação de dois antidepressivos para aqueles pacientes resistentes ou parcialmente respondentes. A combinação de ISRS mais tricíclicos é estratégia conhecida como *jump-start response*, que requer cautela e rigoroso acompanhamento em razão de suas interações (FLECK *et al.*, 2009; DEPRESSION..., 2006; DEPRESSION..., 2009).

Já a combinação com antipsicóticos, encontrada em 17,4%, tem apoio em alguma evidência. A FDA recomenda a combinação de fluoxetina mais olanzapina em depressão bipolar. Outra prática comum, é a combinação *off label* com antipsicóticos, que agem como sedativos. No entanto, o que se observa são elevados índices de prescrição dessa combinação sem apoio científico (MOJTABAI; OLFSON, 2010).

Revisão sistemática da Cochrane sobre o uso de antipsicóticos de segunda geração (sozinho ou em adição com antidepressivos) para depressão maior encontrou limitadas provas e ligeiro benefício de seu acréscimo na redução de sintomas depressivos. Em geral, foram relacionados a pior tolerabilidade pela sedação, ganho de peso e aumento dos níveis de prolactina. Porém, esses dados tiveram por base pequeno número de pacientes randomizados (KOMOSSA *et al.*, 2011).

De acordo com Thase (2007), combinações de antipsicóticos e antidepressivos foram também muito utilizadas na década de 1960 e 1970 para tratamento de episódios depressivos graves, especialmente aqueles caracterizados por agitação, ansiedade e é claro psicose. Os antipsicóticos têm a potência de

melhorar o efeito antidepressivo, porém essa estratégia de incremento de potência acarreta risco de discinesia tardia, principalmente com os antipsicóticos de primeira geração e por isso atualmente é pouco utilizada nos EUA.

Diretrizes clínicas para tratamento da depressão no Brasil recomendam a associação com antipsicótico apenas para depressão psicótica. Na Inglaterra e nos EUA são consideradas uma das estratégias de aumento de potência, a associação com antipsicóticos atípicos e com antipsicóticos como a quetiapina, risperidona e olanzapina respectivamente (FLECK *et al.*, 2009; DEPRESSION..., 2006; DEPRESSION..., 2009).

Cabe salientar que ambas as combinações, com dois antidepressivos ou com antipsicóticos podem resultar em interações graves, pelos efeitos dos antidepressivos no sistema citocromo P450, sendo necessário delinear critérios para a aplicação de polifarmácia psiquiátrica racional a fim de diminuir custos, aumentar efetividade e segurança aos pacientes. É prudente limitar a polifarmácia psiquiátrica não apoiada por provas científicas (MOJTABAI; OLFSON, 2010).

Quanto a **posologia** empregada nos pacientes com depressão maior do estudo, cerca de 2,2% utilizavam doses acima da posologia usual recomendada por Klasco (2011), sendo os idosos a população mais atingida. Os fármacos prescritos em doses acima das recomendadas pertencem à classe dos tricíclicos, como a amitriptilina 62,8% (n=22), imipramina 31,4% (n=11) e clomipramina 2,8% (n=1). Estudos revelam que os ISRS tem mais chances de serem prescritos em doses recomendadas do que os tricíclicos, fato comprovado neste estudo e em outro realizado em Boston-EUA (WEILBURG *et al.*, 2003).

Metanálise de 39 estudos (2.569 participantes) concluiu que os antidepressivos tricíclicos com uso entre 75-100mg/dia e, eventualmente, abaixo disso são mais eficazes que o placebo. Eles podem ou não ser tão eficazes quanto antidepressivos tricíclicos em doses padrão, mas resultam em menores índices de abandono por efeitos adversos e, portanto, há boas razões para ter seu uso defendido na posologia inferior (FURUKAWA; MCGUIRE; BARBUI, 2009).

Segundo Furukawa *et al.* (2009), em cinquenta anos da história da psicofarmacologia, a dose mínima efetiva e os intervalos de doses eficazes dos antidepressivos, ainda continuam incertos. Um simples conjunto de números que todo médico e paciente gostariam de saber, necessita de mais rigorosos estudos a

fim de estabelecer definitivamente os benefícios e os efeitos nocivos de diferentes doses.

Além disso, parece não haver alterações nos padrões de prescrição em razão da idade. As alterações farmacodinâmicas associadas ao envelhecimento, uso prolongado de vários fármacos decorrente de doenças crônicas, risco aumentado de reações adversas e interações medicamentosas parece serem esquecidas no momento da prescrição. Os extremos etários, crianças e idosos, são pacientes que merecem atenção especial, cuidado não constatado neste estudo, pois a população que mais recebeu doses acima da posologia recomendada foram os idosos (BRAGA *et al.*, 2004).

O critério de Beers (2003), um dos consensos mais utilizados e respeitados para uso de medicamentos em idosos nos EUA, aponta a amitriptilina, a fluoxetina, os BDZ de longa duração, como sendo fármacos em potência inapropriados para uso em idosos, independente do diagnóstico ou condição do paciente, pois apresentam desfechos adversos de elevada gravidade. De acordo com painéis de especialistas, a amitriptilina não deve ser o antidepressivo de escolha para idosos por causa de propriedades anticolinérgicas e de sedação. A fluoxetina quando usada diariamente produz excessiva estimulação do SNC, distúrbios do sono e aumento da agitação por seu longo tempo de meia-vida e, portanto, existem opções mais seguras que devem ser utilizadas. Os BDZ de longa duração produzem prolongada sedação e aumento do risco de quedas e de fraturas. Os BDZ de curta ou intermédia ação têm preferência se os BDZ forem realmente necessários e desta forma doses menores são efetivas e mais seguras, evitando-se longo tempo de uso de qualquer BDZ (FICK *et al.*, 2003).

Estudo de metanálise envolvendo a repercussão de nove classes de medicamentos sobre quedas em idosos demonstrou significativa associação entre antidepressivos (OR 1,68), BDZ (OR 1,57) e quedas em idosos (WOOLCOTT *et al.*, 2009).

Considerando o critério de Beers (FICK *et al.*, 2003), pode-se dizer que das 1.496 prescrições destinadas a idosos, 32,0% (n=479) eram impróprias para este grupo de idade. Foram feitas 15,4% (n=231) de prescrições de fluoxetina, 6,9% (n=103) de amitriptilina e 9,7% (n=145) de BDZ de longa ação (diazepam).

É sempre adequado utilizar critérios e condutas provadas no momento da prescrição a fim de melhorar a prática terapêutica, aumentar a qualidade do cuidado,

diminuir custos e reduzir os problemas relacionados aos fármacos. O reconhecimento e a prevenção de fatores que predispõem a reações adversas em idosos ou outros grupos vulneráveis devem ser metas para alcançar a segurança e a qualidade no cuidado à saúde (FICK *et al.*, 2003).

Destaca-se a importância da busca do **uso racional de medicamentos** que ocorre quando o paciente recebe o medicamento apropriado (prescrição com base em provas, ausência de contraindicação e/ou interação medicamentosa grave), na dose e posologia corretas (de acordo com a faixa etária e a enfermidade), por um período de tempo adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (MARIN *et al.*, 2003).

Assim, optou-se por fazer a análise do uso racional somente naqueles pacientes com depressão maior que fizeram uso contínuo (ininterrupto) da terapia prescrita. Constatou-se que os pacientes em monoterapia são mais racionalmente tratados do que aqueles em terapia combinada no que diz respeito à escolha do medicamento correto e da posologia adequada. O indicador que assinalou mais a possibilidade de dano foi o tempo de tratamento tanto na monoterapia como na terapia combinada. Na monoterapia, 64,8% (n=46) apresentaram duração mínima de tratamento, até três meses. Mas na terapia combinada, os resultados foram surpreendentes, somente um paciente utilizou até quatro semanas, período de tempo recomendado por evidências científicas, o qual evita a exposição dos pacientes aos efeitos indesejáveis que o longo tempo de uso de um BDZ traz.

Este estudo também corrobora o erro da prática de renovação de receitas e de seguimentos esparsos, justificado pelo excesso de demanda de pacientes, mas que contribui consideravelmente para elevados índices de dispensa e de tempo de uso de antidepressivos e BDZ encontrados neste município. O mesmo cenário foi descrito em estudo de utilização de psicotrópicos na atenção primária em Campinas, em 2009, em que os profissionais reconhecem o problema ligado à repetição de receitas, à falta de tempo de conversar, de avaliar o caso adequadamente e de estabelecer um diálogo sobre os efeitos dos fármacos empregados.

Os obstáculos apontados para se conseguir manter um acompanhamento adequado e de criar um vínculo participante e construtivo entre o médico e o paciente pode contribuir para que a terapia instituída se arraste por períodos longos, inseguros e desnecessários em alguns casos. O uso irracional dos fármacos

estudados leva à reflexão se estariam ajudando ou mesmo prejudicando ainda mais a vida de seus usuários.

Não basta falar apenas de acesso universal ao medicamento e sim de garantia do uso racional e de estratégias para real transferência de conhecimento entre o médico e o paciente sobre os benefícios e riscos de seu tratamento a fim de que o usuário se torne sujeito de seu tratamento. Isto implica em mudança de atitudes profissionais, no enriquecimento da educação e formação de profissionais da área de saúde mental, inclusive médicos psiquiatras (SANTOS, 2009).

Muitas barreiras ainda devem ser enfrentadas, como tempo das consultas, número de profissionais, fluxo de pacientes, falta de provas científicas e mudança na abordagem pessoal. A construção da linha do cuidado íntegro é uma das propostas assistenciais inovadoras do SUS que busca oferecer este cuidado integral de saúde, valorizar a relação médico/paciente, a comunicação, a utilização de provas nas condutas farmacêuticas, a unificação de ações preventivas, curantes, de recuperação e acesso a todos os recursos tecnológicos (OTANI, BARROS, 2008).

O cuidado íntegro pleno, com base no ato acolhedor do profissional de saúde, na escuta, no estabelecimento de vínculo e na responsabilidade diante do seu problema de saúde, pode melhorar de modo importante suas condições de saúde e de sua qualidade de vida, tendo mais acesso a ações, serviços de qualidade e uso seguro de todas as tecnologias necessárias a assistência à saúde e diminuição de gastos (FRANCO, FRANCO, 2011).

Assim, a terapia antidepressiva aplicada nos pacientes com depressão maior no sistema municipal de saúde de Porto Feliz-SP não reflete a melhor prova científica e claramente não se relaciona aos critérios de racionalidade. A falta de protocolos clínicos para tratamento de depressão maior no município e mesmo no país, acrescido de falta de tempo dos médicos do serviço e a desinformação a respeito dos efeitos adversos do uso prolongado de BDZ, são fatores identificados que contribuem para a situação vigente.

6.2 Análise da lista de medicamentos antidepressivos e benzodiazepínicos utilizados no Programa de Saúde Mental do município de Porto Feliz

O conhecimento do processo de seleção de medicamentos no SUS e seu produto final, a lista de medicamentos para determinado serviço, são etapas muito importantes que interferem diretamente no uso racional de medicamentos, nos recursos financeiros e na qualidade da assistência farmacêutica. Isso pode fornecer uma visão da atual situação do SUS no que se refere à utilização e seleção de medicamentos e, portanto, tornou-se indispensável conhecer a realidade da secretaria de saúde do município estudado (MARQUES, 2006).

A existência de um medicamento em Programas de Assistência Farmacêutica pode ser indicação de sua importância sanitária e de sua condição indispensável. Neste sentido, o percentual de medicamentos integrantes da RENAME assinala o quanto a lista nacional serviu de referência no processo de seleção municipal (MARIN *et al.*, 2003).

Quanto aos medicamentos que atuam no SNC, a relação do município de Porto Feliz contém dez medicamentos antidepressivos e quatro medicamentos BDZ. Um dos antidepressivos é a bupropiona, destinada exclusivamente para tratamento de dependência à nicotina, sendo, portanto, excluída desta análise. Então, apenas cinco medicamentos constam da WHO-17^a Lista e na RENAME-2010. Poucos medicamentos em conformidade com essas duas listas, pois sete medicamentos (*imipramina 25 mg comprimido*, *fluoxetina 20 mg/5 mL gotas*, *sertralina 50 mg comprimido*, *citalopram 20 mg comprimido*, *clonazepam 2 mg comprimido*, *clobazam 10 mg comprimido* e *nitrazepam 5 mg comprimido*) não constam nem na WHO-17^a Lista (2011) tampouco na RENAME-2010.

A RENAME, instrumento básico para a racionalidade terapêutica no âmbito do SUS, baseia-se nas prioridades nacionais de saúde, na segurança, na eficácia comprovada, na qualidade e na disponibilidade de produtos aos usuários, então é desejável que as listas municipais sejam muito semelhantes à RENAME, fato não constatado na lista de Porto Feliz (PONTES JÚNIOR, 2007).

Observa-se que em 2008, o clonazepam na forma de comprimido de 2 mg foi retirado da RENAME por se tratar de anticonvulsivante de segunda escolha em pediatria, para epilepsia mioclônica grave na infância, epilepsia mioclônica juvenil e Síndrome de Gasteaut-Lennox. Além disso, é fármaco que deve ser usado com cautela em pediatria devido seus efeitos hepáticos, fadiga, sonolência, hipotonia, salivação e aumento da secreção brônquica, então se optou por manter o padrão apenas da forma de solução oral 2,5 mg/mL (BRASIL, 2009b).

O diazepam comprimido na dose de 10 mg não consta na RENAME. No país, o diazepam é um dos agentes mais usados em tentativas de suicídio e verificado em casos de intoxicação humana por medicamentos e, portanto a dose de 5 mg é mais adequada e segura (BRASIL, 2010a).

Segundo Oliveira, Assis e Barboni (2010), um dos principais problemas da assistência farmacêutica no SUS é a não adoção da RENAME na organização das listas municipais e nas prescrições de medicamentos, o que compromete significativamente o acesso dos usuários a farmacoterapia. Isso foi constatado em 193 (4%) das prescrições analisadas neste estudo, sendo 0,16% (n=8) de antidepressivos e 3,84% (n=185) de BDZ.

Ao se comparar a relação municipal de medicamentos de Porto Feliz com a relação estadual de São Paulo (RESME-SP), no que diz respeito aos medicamentos do Programa de Saúde Mental e com listas de referência de municípios com menos de 250 mil habitantes atendidos pelo Programa Dose Certa, observa-se conformidade com cinco medicamentos da RESME-SP, com seis do Programa de Saúde Mental-MS e principalmente com nove medicamentos do Programa Dose Certa. Portanto, a relação dos medicamentos municipais que atuam no SNC é mais semelhante ao Programa Dose Certa, pois constam nove medicamentos em comum, o que denota forte influência sobre a lista municipal analisada. Fato compreenssivo, pois parte do componente básico da Assistência Farmacêutica, estabelecida por pacto na Comissão Intergestores Bipartide - CIB-SP, é operada pela Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo através do Programa Dose Certa, para os municípios do Estado com população de até 250 mil habitantes. Desde 1995, a população do Estado de São Paulo tem acesso a este programa, que distribui gratuitamente diversos tipos de medicamentos básicos, e a maior parte destes produzida pela Fundação do Remédio Popular (FURP), laboratório público do governo do estado e abrange a necessidade de medicamentos da maioria das doenças mais comuns e de seus sintomas, assim como contraceptivos e medicamentos para a saúde mental (SÃO PAULO, 2011).

Mas, a lista municipal é ainda mais ampla, apresenta cinco fármacos não constantes do Programa Dose Certa, e três deles (*fluoxetina 20 mg/5 mL solução oral, citalopram 20 mg comprimido e clobazam 10 mg comprimido*) não existem em nenhuma das outras listas de referências, o que faz duvidar de sua condição indispensável e sua importância na REMUME.

A fluoxetina 20 mg/5 mL solução oral foi instituída na lista para uso em crianças, que utilizam doses mais baixas nos tratamentos, porém este fármaco não tem efetividade e segurança estabelecida para menores de 8 anos. O citalopram é aprovado pela FDA somente para tratamento da depressão em adultos, com grau de recomendação IIa, ou seja, é útil e deve ser indicado na maioria dos casos. Mas, nenhum dos seus outros usos terapêuticos incluídos em Klasco (2011), tem recomendação classe I. Já o clobazam 10 mg comprimido pode ser indicado para síndrome de abstinência alcoólica, ansiedade, epilepsia, convulsão febril, epilepsia menstrual, porém todas estas indicações com grau de recomendação III, o que significa dizer que o tratamento não é útil e deveria ser avaliado em todas essas situações (KLASCO, 2011).

Esses dados levantam questões de reavaliação da lista municipal a fim de se aproximar mais da RENAME (2010) e da WHO-17^a Lista (2011) e de evitar incluir fármacos com semelhante eficácia e segurança. Menor número de representantes facilita a prática médica e todos os aspectos envolvidos da terapêutica.

Uma consideração fundamental é a notável influência do Programa Dose Certa nos municípios com menos de 250 mil habitantes, que suscita discussão sobre uma reavaliação deste programa como também um replanejamento da linha de produção da FURP.

Outro desafio é a difusão de informações referentes aos fármacos principalmente no que se refere ao risco de uso em grávidas, crianças e idosos, a fim promover o uso racional e seguro de medicamentos.

Para analisar como é o **processo de elaboração e seleção dos medicamentos sob padrão no município** foi utilizado um instrumento (**ANEXO C**), que foi respondido pelo Secretário Municipal de Saúde.

A assistência farmacêutica está devidamente inserida no plano municipal de saúde e envolve equipe multidisciplinar. A Lei federal 8.080/90, Lei Orgânica da Saúde, estabelece que cabe ao SUS a execução das ações da assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica, o que mostra a importância do acesso a medicamentos. O direito à Assistência Farmacêutica é garantido como parte integrante do direito à saúde de cidadãos (SANT'ANA, 2009).

Era esperado que a secretaria de saúde adquirisse medicamentos além daqueles fornecidos pelo gestor estadual e federal do SUS, tornando-se assim a seleção de medicamentos etapa importante para propiciar ganhos terapêuticos e

aperfeiçoamento de recursos. A seleção pode ser considerada como eixo do ciclo da assistência farmacêutica, pois as demais atividades de programa, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensa são desenvolvidas com base no conjunto de medicamentos selecionados. Desta forma, o ciclo da assistência farmacêutica busca promover o acesso da população aos medicamentos e garantir seu uso racional (MARIN *et al.*, 2003).

A equipe envolvida na seleção dos medicamentos no município é multidisciplinar, composta por profissionais da área técnica, especificamente médicos de todas as especialidades do SUS de Porto Feliz, enfermeiros, um farmacêutico e um gestor da Secretaria da Saúde. Não contam com profissionais da área administrativa. Dados enfatizam que é importante e estratégico considerar estes profissionais a fim de permitir as decisões de grupo, principalmente aquelas relacionadas aos recursos financeiros. O papel do gestor nesse processo está ligado a assegurar as decisões perante os profissionais da secretaria da saúde (MARQUES, 2006).

Este grupo de profissionais não está caracterizado como Comissão de Farmácia e Terapêutica. Apesar da existência da comissão não ser obrigatória, é interessante constituí-la para que o processo de seleção de medicamentos se desenvolva de modo mais adequado. A Comissão de Farmácia e Terapêutica estabelece normas e critérios para inclusão e exclusão de medicamentos, para a prescrição, dispensa, periodicidade da revisão, seleção de medicamentos de acordo com o perfil epidemiológico local, identificação de referências bibliográficas necessárias e comparação de custo/tratamento. A existência de uma Comissão de Farmácia e Terapêutica assinala a intenção de executar uma política de uso racional, então faz-se necessário constituí-la no município. A revisão da lista de medicamentos é feita em um período de tempo até um ano, como é recomendada pela OMS, porém não foi especificada a data da última revisão. De qualquer forma, recomenda-se que a revisão completa seja feita a cada dois anos, conforme a OMS sugere a cada 2 ou 3 anos (MARIN *et al.*, 2003).

No entanto, para que a lista se mantenha eficiente é preciso que o grupo que a elabora receba e aceite as solicitações de inclusão ou exclusão de fármacos. No município essas solicitações são feitas somente pelos profissionais da Secretaria da Saúde, que devem apresentar justificações de indicações de uso e de benefícios terapêuticos. Isso permite uma participação direta dos profissionais, mas de outro

lado, seriam necessárias mais informações quando se solicita inclusão ou exclusão de um fármaco, como por exemplo, vantagens em relação a outro fármaco, efeitos adversos, contraindicações, protocolo de uso, relação custo/risco/benefício e toda a literatura que embase tais justificações. De acordo com Marques, 2006, exigir mais informações do solicitante faz com que o profissional tenha atitude mais crítica e ainda incentiva-o a procurar provas científicas a fim de fornecer informações corretas. Torna-se assim uma atividade educativa, sem acúmulo de solicitações injustificáveis.

Para a inclusão de um fármaco os critérios compreendem a eficácia, segurança, conveniência, qualidade e custo, todos fortemente baseados em provas. Além disso, devem apresentar nomes genéricos, facilidade de estocagem, suficiente tempo de uso e múltiplos produtores. Quanto à exclusão, deve ser dirigida para fármacos com eficácia e segurança similares, recente introdução no mercado, insuficiente experiência de uso e efetividade desconhecida (WANNMACHER, 2008).

Os dados epidemiológicos são considerados no momento da seleção de medicamentos, o que é satisfatório sob aspecto de acesso aos medicamentos adequados para os tratamentos necessários. Quanto às informações utilizadas para seleção dos medicamentos, é fator positivo saber que utilizam como fonte de dados as listas de referência e protocolos de tratamentos (desde que seja baseado em provas), porém é preocupante o fato de considerarem experiências de profissionais e não terem por base dados da literatura científica e do Formulário Terapêutico Nacional. De acordo com o paradigma da medicina com provas, a experiência profissional é fonte de informação de reduzido conhecimento científico, considerado nível IV. Cabe reconhecer que boas decisões clínicas devem levar em conta o estudo de melhor prova disponível.

Marques (2006), em estudo sobre a caracterização da seleção de medicamentos nos municípios com mais de 500.000 habitantes do estado de São Paulo, também observou que quatro Secretarias de Saúde não utilizavam na sua rotina fontes de literatura científica, demonstrando claramente que é necessário haver investimento na formação de senso nesse campo, o que aumentaria a capacidade dos profissionais.

Quanto aos parâmetros adotados na seleção dos medicamentos considera-se os critérios fundamentais de eficácia, segurança, custo e organização dos serviços para incorporar o uso do medicamento, que deve beneficiar grande número de

usuários. Tais critérios técnicos são recomendados pela OMS visando sempre menor risco/benefício, menor custo/tratamento (MARIN *et al.*, 2003). Nesta Secretaria, o custo é sempre um fator decisivo para incluir ou excluir um fármaco.

Não existe declaração de conflito de interesse dos participantes da equipe. Com o propósito de assegurar a integridade técnica e a imparcialidade do trabalho é interessante que os participantes declarem qualquer situação que constitua conflito de interesse real, aparente ou possível, com respeito ao seu envolvimento em entidades comerciais e administrativas ou que tenha um interesse de natureza financeira ou de qualquer outra natureza que possa influir de forma indevida na posição do participante em relação ao assunto que está sendo considerado. Assim, recomenda-se que os integrantes da equipe façam essa declaração, a fim de propiciar confiabilidade no processo (ANVISA, 2011).

A secretaria da saúde reconhece que são necessárias melhorias no processo de seleção de medicamentos principalmente no que se refere à análise das informações sobre os fármacos e capacidade dos profissionais envolvidos. Torna-se indispensável aprimorar o processo, a equipe e instituir uma Comissão de Farmácia e Terapêutica.

6.3 Análise do consumo de antidepressivos e benzodiazepínicos

No Brasil, há escassa literatura sobre consumo de medicamentos. Neste estudo, Porto Feliz apresentou altas taxas de **consumo de antidepressivos e BDZ**. Entre os medicamentos mais consumidos pelos usuários do SUS em 2008, expressos em DDD/10.000 hab./dia, destacam-se nesta ordem: fluoxetina 20 mg comprimido (156,2), diazepam 10 mg comprimido (118,9), nitrazepam 5 mg comprimido (47,9) e sertralina 50 mg comprimido (28,4). Em 2009, os maiores índices foram: fluoxetina 20 mg comprimido (152,2), diazepam 10 mg comprimido (118,31), sertralina 50 mg comprimido (49,3) e nitrazepam 5 mg comprimido (31,3).

Logo, foi interessante comparar o consumo dos medicamentos com outros três municípios, Barra dos Coqueiros- SE, Ribeirão Preto-SP e Valinhos-SP. Como observado, para quantificar o consumo foi utilizado o sistema ATC/DDD, que permite fazer tais comparações de consumo em diferentes regiões, em diferentes períodos de tempo, independente de variedade de preço.

Em Porto Feliz, em 2008 e 2009, os medicamentos com maiores números de DDD foram a fluoxetina (comprimido de 20 mg) com 156,2/152,2 DDD/10.000 hab./dia e o diazepam (comprimido de 10 mg) com 118,9/118,1 DDD/10.000 hab./dia, sendo os líderes de consumo. Em Valinhos-SP, 2010, os medicamentos mais consumidos foram também a fluoxetina com 161,13 DDD/10.000 hab./dia e o diazepam com 57,59 DDD/10.000 hab./dia. No entanto, os dados revelam que Valinhos apresentou maior consumo de fluoxetina e menor consumo de diazepam em relação a Porto Feliz. Em Ribeirão Preto, 2001, o diazepam foi o psicotrópico mais consumido com 96,75 DDD/10.000 hab./dia, valor de DDD inferior ao encontrado no município em estudo que apresentou o diazepam como o segundo psicotrópico mais consumido. Quando se compara os valores DDD de Porto Feliz com Barra dos Coqueiros-SE e Ribeirão Preto-SP, ressalta-se especialmente o elevado consumo de fluoxetina (comprimido de 20mg) em Porto Feliz. Barra dos Coqueiros (2007) apresentou DDD para fluoxetina igual a 0,99, Ribeirão Preto (2001), 3,08 e em Porto Feliz (2008 e 2009) destacam-se os números de 156,2/152,2, respectivamente. O diazepam ocupa posição de destaque entre os BDZ mais consumidos. Seu consumo em Porto Feliz foi muito superior se comparado com tais municípios, pois em 2008 apresentou DDD de 118,9 e em 2009, DDD de 118,1. Já em Ribeirão Preto (2001), a DDD do diazepam foi 96,8, em Barra dos Coqueiros (2007) foi 26,21 e em Valinhos (2010) 57,59, valores notadamente discrepantes com aqueles encontrados no município em estudo, conforme **Quadro 1**.

Vale assinalar que neste estudo considerou-se que a população alvo assistida pelo SUS correspondeu a 75% da população de Porto Feliz, o que significou uma população de 36.670 habitantes. Porém, esta população pode ser ainda maior, pois o SUS tem caráter universal, ou melhor, todos podem e tem o direito como cidadão de ter acesso ao sistema de saúde e a tratamentos.

De qualquer forma, os dados de consumo encontrados são compatíveis com outros estudos que assinalam a fluoxetina como o fármaco mais prescrito no país e no mundo hoje em dia e o diazepam como o BDZ mais presente. Na região sudeste, a fluoxetina e o diazepam, ambos incluídos na RESME-SP, foram os medicamentos mais informados no Banco de Preços em Saúde em 2004 (PONTES JÚNIOR, 2007).

Como sugere Santos (2009), esses altos valores nos faz refletir sobre o excesso de psicofármacos prescritos. Será que não haveriam outros recursos antes

da farmacoterapia? Em seu estudo, os profissionais reclamam que, muitas vezes, a prescrição farmacológica ocorre pela falta de tempo de conversar e de avaliar o caso diante da grande demanda existente no SUS, mas também eles têm dúvidas se teriam condições de aliviar todo o sofrimento que lhes chegam sem o uso de um psicofármaco. Preocupam-se também com o aumento do número de casos de tentativas de suicídios, provocados na maioria das vezes por ingestão excessiva de psicofármacos.

Vale ressaltar que não foi possível relacionar o consumo dos medicamentos com a disponibilidade destes na farmácia municipal em determinados períodos de tempo, pois não haviam dados registrados de estoque destes anos. Essa análise poderia fornecer hipóteses para explicar o elevado consumo de alguns medicamentos em detrimento de outros, caso alguns estivessem indisponíveis. Como afirma Sebastião e Pelá (2004), a utilização de medicamentos no SUS nem sempre obedece o critério de adequação, mas sim o da disponibilidade. De qualquer forma fica o questionamento: por que a farmácia não possui um controle de estoque?

Embora os resultados encontrados não permitam estabelecer relações causais dos fatores determinantes do elevado consumo de antidepressivos por esta população, pelo menos despertam a necessidade de novos estudos e de recomendações para ampliar a gestão adequada dos recursos do SUS, capacitação da equipe, melhora dos serviços e acompanhamento dos pacientes atendidos por este sistema o que contribuiria para o uso mais racional de terapias.

7 CONCLUSÕES

Os dados dessa análise permitem concluir que a REMUME de Porto Feliz deveria ser revista a fim de se adequar as listas WHO-2011 e RENAME-2010 que utilizam o critério essencialidade para a inclusão de um medicamento. Sugere-se a criação da Comissão de Farmácia e Terapêutica, de Declaração de Conflito de Interesses para integrantes da Comissão e maior utilização de literatura científica para avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos selecionados para a REMUME.

Foi constatado elevado consumo de antidepressivos e BDZ pelos pacientes atendidos pelo SUS de Porto Feliz, por meio dos dados provenientes da farmácia e das prescrições médicas. Os antidepressivos e BDZ mais prescritos foram fluoxetina e diazepam. Entre as CID encontradas para uso dos antidepressivos, verificou-se alta incidência de transtornos depressivos. A maioria dos pacientes em tratamento com antidepressivos diagnosticados com depressão maior são mulheres, casadas, com idade de 21 a 59 anos, com tempo de diagnóstico 2,1 a 5 anos atrás, com depressão inespecificada, cujos fatores que predispõem a RAM são comorbidades, polifarmácia e idade avançada.

Nesta amostra houve maior utilização de terapia combinada em detrimento da monoterapia para tratamento da depressão maior. No entanto, verificou-se que a terapia combinada ultrapassou quatro semanas, tempo em que não existe benefício definido. Cerca de 50% dos pacientes utilizam terapia combinada há mais de um ano.

Os dados obtidos sugerem que a utilização de antidepressivos neste sistema municipal de saúde não segue caminhos racionais. O tratamento aplicado para depressão maior deve ser reavaliado, especialmente o longo tempo de tratamento combinado, que não corresponde às evidências científicas de benefício e ainda expõe os pacientes a riscos desnecessários e em potência graves.

O medicamento é usado de forma apropriada e posologia correta com duração recomendada nos pacientes sob monoterapia, o que significa uso racional de medicamentos quando o mesmo é feito em monoterapia.

Melhorar o tratamento da depressão maior é um dos maiores desafios da saúde pública. Novos estudos são necessários a fim de fornecer dados sobre o

cenário da saúde em outros municípios e regiões do Brasil. Conhecer as fragilidades e deficiências, possivelmente semelhantes em outros locais, ajudará a qualificar o sistema de saúde e avançar na política do uso racional de medicamentos.

O acompanhamento clínico, a possibilidade e a valorização da psicoterapia, a educação de pacientes quanto ao risco de dependência de BDZ, maior instrução dos profissionais da equipe de saúde, além de educação continuada de prescritores poderiam melhorar a qualidade da prescrição, da prestação de serviços, da qualidade de vida dos pacientes e, especialmente, o almejado êxito terapêutico.

REFERÊNCIAS

AMR, M. M.; HALIM, Z. S.; MOUSSA, S. S. Psychiatric disorders among egyptian pesticide applicators and formulators. **Environ. Res.**, n. **73**, p. 193–199, apr. 1997.

ANDRADE, M. F.; ANDRADE, R. C. G.; SANTOS V. Prescrição de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. **Rev Bras Ciênc Farm**, v. 40, n. 4, p. 471-79, out./dez. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v40n4/v40n4a04.pdf>>. Acesso em: 31 jun. 2009.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Bulário eletrônico**. Brasília: ANVISA, 2010.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Declaração de possíveis conflitos de interesse para membros da Câmara Técnica de Medicamentos**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/cateme/declara_conflito.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2011.

ARAÚJO, A. L. A. *et al.* Perfil da assistência farmacêutica na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13 (supl), p. 611-617, 2008. Disponível em: <http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232008000700010>. Acesso em: 10 mar. 2010.

AUCHEWSKI, L. *et al.* Avaliação da orientação médica sobre os efeitos colaterais de benzodiazepínicos. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, n. 1, p. 24-31, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v26n1/a08v26n1.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2010.

AUSTRALIAN and New Zealand clinical practice guidelines for the treatment of depression. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 38, p. 389-407, 2004. Disponível em: <http://www.nzgg.org.nz/guidelines/0095/Depression_Clinican_Full.pdf>. Acesso em: 01 mar. 2011.

BARBUI, C. *et al.* Depression in adults (drug and other physical treatments). **BMJ Clinical Evidence**, v. 06, n. 1003, 2007. Disponível em: <http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/meh/1003/532070ce_patient_leaflet.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2011.

BHALLA, R. N.; BHALLA, P. M. Depression. **Medscape Drug Reference**, jan. 2010. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/286759-print>>. Acesso em: 31 jan. 2010.

BECHELLI, L. P. C.; SANTOS, M. A. Psicoterapia de grupo: como surgiu e evoluiu. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 12, n. 2, p.242-9, mar./abr. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v12n2/v12n2a14.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2011.

BECHELLI, L. P. C.; SANTOS, M. A. O paciente na psicoterapia de grupo. **Rev Latino-am Enfermagem**, v. 13, n. 1, p. 118-25, jan./fev. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v13n1/v13n1a19.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2011.

BERNIK, M. A. **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência**. São Paulo: Edusp, 1999. 242p.

BIRKENHAGER, T. K.; MOLEMAN, P.; NOLEN, W. A. Benzodiazepines for depression? A review of the literature. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 10, p. 181-95, 1995.

BRAGA, T. B. T. *et al.* Point prevalence of drug prescriptions for elderly and non-elderly inpatients in a teaching hospital. **São Paulo Med J**, v. 122, n. 2, p. 48-52, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Saúde mental no SUS: os centros de atenção psicossocial**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. Disponível em: <http://www.ccs.saude.gov.br/saude_mental/pdf/SM_Sus.pdf>. Acesso em: 10 jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Portaria nº 1.179**, de 17 de junho de 1996. Aprovas as Denominações Comuns Brasileiras – DCB. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1179_96.pdf>. Acesso em: 09 abr. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2006**. 5 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename2006.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2982**, de 26 de novembro de 2009a. Aprova as normas de execução e de financiamento da Assistência Farmacêutica na Atenção Básica. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/legislacoes/gm/101557-2982>>. Acesso em: 10 fev. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2008**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/rename2008final.pdf>>. Acesso em: 20 set. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010a. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renome2010final.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional 2010**. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010b. 1135p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Sistema Único de Saúde**. [s.d.] Disponível em: <www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/paho/familyhealth_brazil.ppt>. Acesso em: 20 maio 2011.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. **British National Formulary**. Antidepressants drugs. 61 ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2011a. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/3294.htm?q=antidepressants&t=search&ss=text&p=1#_hit>. Acesso em: 20 abr. 2011.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION AND ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN. **British National Formulary**. Benzodiazepines. 61 ed. London: BMJ Publishing Group and APS Publishing, 2011b. Disponível em: <http://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/3170.htm?q=benzodiazepines&t=search&ss=text&p=1#_hit>. Acesso em: 20 abr. 2011.

BRUNTON, I. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2006.

CABRAL, A.J.A.; CARVALHO, E.N.S.; SOUZA, J.C.S. **Consumo de medicamentos do programa de saúde mental do município de Barra dos Coqueiros, Sergipe**. 2009. 41 f. Monografia (Especialização em Farmacologia Clínica). Fundação de Apoio a Pesquisa, Ensino, Tecnologia e Cultura, Aracaju, Sergipe, 2009.

CADILHE S. Benzodiazepinas: prevalência de prescrição e concordância com os motivos de consumo. **Rev Port Clin Geral**, v. 20, p. 193-202, 2004.

CAMPIGOTTO, K. F. *et al.* Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos. **Rev psiquiatr clín**, v. 35, n. 1, p. 1-5, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v35n1/v35n1a01.pdf>>. Acesso em: 20 nov. 2009.

CASSELS, C. Antidepressants may only be effective in treatment of the severest depression. **Medscape Medical News**, jan. 2010. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/714847_print>. Acesso em: 31 jan. 2010.

CIPRIANI, A. *et al.* Sertraline versus other antidepressive agents for depression. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=3547&id=CD006117&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 01 jul. 2009a.

CIPRIANI, A. *et al.* Fluoxetine versus other types of pharmacotherapy for depression. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=2388&id=CD004185&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 04 set. 2009b.

COSENDEY, M. A. E. *et al.* Assistência farmacêutica na atenção básica de saúde: a experiência de três estados brasileiros. **Cad Saúde pública**, v. 16, n. 1, p. 171-182, jan./mar. 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v16n1/1576.pdf>>. Acesso em: 25 jul. 2011.

CRUZ, A. V. *et al.* Uso crônico de diazepam em idosos atendidos na rede pública em Tatuí-SP. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v. 27, n. 3, p. 259-67, 2006. Disponível em: <http://www.fcfar.unesp.br/revista_pdfs/vol27n3/trab_11.pdf>. Acesso em: 15 mar. 2009.

DENIS, C. *et al.* Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=3114&id=CD005194&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 05 jul. 2009.

DEPRESSION clinical practice guidelines. **Kaiser Permanente Care Management Institute**, Oakland (CA), mar. 2006. Disponível em: <<http://www.guideline.gov/content.aspx?id=9632>>. Acesso em: 10 mar. 2011.

DEPRESSION: the treatment and management of depression in adults. **Nice Clinical Guideline 90**, Inglaterra, oct. 2009. Disponível em: <<http://nice.org.uk/CG90>>. Acesso em: 20 fev. 2011.

DIMENSTEIN, M. *et al.* O apoio matricial em unidades de saúde da família: experimentando inovações em saúde mental. **Saúde soc**, v. 18, n. 1, p. 63-74, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/sausoc/v18n1/07.pdf>>. Acesso em: 29 maio 2009.

EUROPEAN Alliance Against Depression: Catalogue of EAAD campaign materials. Disponível em: <<http://eaad.net>>. Acesso em: 03 dez. 2009.

FICK, D. *et al.* Updating the Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. **Arch Intern Med**, v. 16, p. 2716-2724, 2003. Disponível em: <<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/163/22/2716.pdf>>. Acesso em: 25 set. 2010.

FLECK, M. P. A. *et al.* Review of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 31, p. S7-17, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v31s1/a03v31s1.pdf>>. Acesso em: 13 marc. 2010.

FRANCO, C. M.; FRANCO, T. B. **Linhas do cuidado integral: uma proposta de organização da rede de saúde**. Disponível em: <<http://www.professores.uff.br/tuliofranco/textos/linha-cuidado-integral-conceito-como-fazer.pdf>>. Acesso em 10 jul. 2011.

FURUKAWA, T.; MCGUIRE, H.; BARBUI, C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=1641&id=CD003197&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 01 set. 2009.

FURUKAWA, T. A. *et al.* Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=492&id=CD001026&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes#>>. Acesso em: 20 abr. 2009.

GARCIAS, C. M. M. *et al.* Prevalência e fatores associados ao uso de antidepressivos em adultos de área urbana de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 2006. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 1565-1571, jul. 2008.

GARTLEHNER, G. *et al.* Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 149, n. 10, p. 734-750, nov. 2008.

GIAVONI, A. *et al.* Elaboração e validação da escala de depressão para idosos. **Cad Saúde Pública**, v. 24, n. 5, p. 975-982, maio 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n5/04.pdf>>. Acesso em: 20 abr. 2011.

GUAIANA, G.; BARBUI, C.; HOTOPF, M. Amitriptyline for depression. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=2389&id=CD004186&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 04 set. 2009.

GUIMARÃES, F.S. Hipnóticos e ansiolíticos. In: FUCHS, F. D., WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 711-726.

HETRICK, S. E. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIS) for depressive disorders in children and adolescents. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=2859&id=CD004851&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 04 set. 2009.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/painel/painel.php?codmun=354060>>. Acesso em: 20 mar. 2011.

JACOB, J. Toxicity, antidepressant. **Medscape Drug Reference**, nov. 2008. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/812727-print>>. Acesso em: 06 jan. 2010.

- JANCA, A. *et al.* Checklist de sintomas do CID 10 para transtornos: versão 1.1. **Organização Mundial da Saúde**, Genebra, 1994. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5137/tde15052004200825/publico/Anexo4.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2011.
- JIRON, M.; MACHADO, M.; RUIZ, I. Consumo de antidepressivos en Chile entre 1992 y 2004. **Rev Méd Chile**, v. 136, n. 9, p. 1147-1154, sept. 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v136n9/art09.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2009.
- JOHNSON, D. A. W. The use of benzodiazepines in depression. **Br J Clin Pharmac**, v. 19, p. 31S-35S, 1985. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1463500/pdf/brjclinpharm00144-0027.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2009.
- KANBA, S. Psychopharmacology for the clinician psychopharmacologie pratique. **J Psychiatry Neurosci**, v. 29, n. 6, p. 485, 2004.
- KAPCZINSKI, F. F. K. *et al.* Antidepressants for generalized anxiety disorder. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mfn=1952&id=CD003592&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 04 set. 2009.
- KATON, W. *et al.* Impact of antidepressant drug adherence on comorbid medication use and resource utilization. **Arch Intern Med**. v. 165, p. 2497-2503, nov. 2005. Disponível em: <<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/165/21/2497.pdf>>. Acesso em: 10 out. 2010.
- KENNEDY, S. *et al.* Clinical Guidelines for the Treatment of Depressive Disorders. Medications and Other Biological Treatments. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 46, supl. 1, june 2001. Disponível em: <http://www1.cpaapc.org:8080/Publications/Clinical_Guidelines/depression/PDF/section4.pdf>. Acesso em 10 mar. 2011.
- KLASCO R. K., editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson Micromedex; [1974-2010]. Disponível em <<http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites?cust=capex&area=csaude&db=drugpoints&publisher=hcs&action=login&authtype=ip&style=capex>>. Acesso em: 03 de jan. 2011.
- KOMOSSA, K. *et al.* Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=antidepressants&lang=pt>>. Acesso em: 20 jul. 2011.
- LAMOURE, J. Which antidepressants treat comorbid anxiety and depression? **Medscape Drug Reference**, oct. 2009a. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/711111_print>. Acesso em: 07 nov. 2009.

LAMOURE, J. Which antidepressant is right for a given patient? **Medscape drug Reference**, dec. 2009b. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/714113_print>. Acesso em 06 jan. 2010.

LIMA, M. S. Epidemiologia e impacto social. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 21, p. 1-5, maio 1999.

LONDBORG, P. *et al.* Short-term cotherapy with citalopram and fluoxetine: anxiety, sleep disturbance and core symptoms of depression. **Journal of affective disorders**, v. 61, p. 73-79, 2000.

MACHADO, M. *et al.* The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian National Drug Formulary. **Pharmacoeconomics**, v. 25, n. 11, p. 979-990, 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17960955>>. Acesso em: 05 nov. 2009.

MANUAL Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (**DSM-IV-TR**). 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

MARIN, N. *et al.* **Assistência Farmacêutica para gerentes municipais**. Rio de Janeiro: OPAS/OMS, 373 p., 2003.

MARQUES, D. C. **Caracterização da seleção de medicamentos em secretarias municipais de saúde do Estado de São Paulo**. 2006. 103 f. Dissertação (Mestrado em Economia da Saúde) – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

MARQUES, D.C.; ZUCHI, P. Comissões farmacoterapêuticas no Brasil: quem das diretrizes internacionais. **Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health**, v. 19, n. 1, p. 58-63, 2006. Disponível em: <<http://journal.paho.org/uploads/1139007522.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2011.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Escalas de depressão de Montgomery & Asberg e de Hamilton. **Rev Psiq Clin**, v. 25, n. 5, p. 262-272, 1998. Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n5/depre255d.htm>>. Acesso em: 15 abr. 2011.

_____. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 21, p. 24-40, maio 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v21s1/v21s1a06.pdf>>. Acesso em: 20 ago. 2010.

MOTJABAI, R.; OLFSO, M. National trends in psychotropic medication polypharmacy in office-based psychiatry. **Arch Gen Psychiatry**, v. 67, n. 1, p. 26-36, jan. 2010. Disponível em: <<http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/67/1/26>>. Acesso em: 20 jun. 2010.

MOTTRAM, P.; KENNETH, W.; STROBI, J. Antidepressants for depressed elderly. In: **THE COCHRANE LIBRARY**. Disponível em: <<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/show.php?db=reviews&mf=1874&id=CD003491&lang=pt&dblang=&lib=COC&print=yes>>. Acesso em: 04 set. 2009.

OLIVEIRA, L. C. F.; ASSIS, M. A. A.; BARBONI, A. R. Assistência farmacêutica no Sistema Único de saúde: da política nacional de medicamentos à atenção básica à saúde. **Ciênc Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, supl. 3, jan./nov. 2010.

OMS – Organização Mundial da Saúde. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID 10). Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/v2008/cid10.htm>>. Acesso em: 20 set. 2010.

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Relatório Mundial da Saúde**. Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Genebra, 2001. Disponível em: <http://www.who.int/whr/2001/en/whr01_djmessage_po.pdf>. Acesso em: 03 maio 2011.

OPAS. Organização Pan Americana e Saúde. **Uso racional de medicamentos**. Disponível em: <www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/USO_RACIONAL_DE_MEDICAMENTOS.doc>. Acesso em: 20 maio 2011.

ORLANDI, P.; NOTO, A. R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. **Rev Latino-Am Enfermagem**, n. 13, p. 896-902, set./out. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rlae/v13nspe/v13nspea18.pdf>>. Acesso em: 10 dez. 2009.

OTANI, M. A. P.; BARROS, N. F. A Medicina integrativa e a construção de um novo modelo na saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 3, p. 1801-1811, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/csc/v16n3/16.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2011.

PAPAKOSTAS, G. I. *et al.* Fluoxetine-clonazepam cotherapy for anxious depression: a exploratory, post hoc analysis of a randomized, double blind study. **Psychopharmacol**, v. 25, p. 17-21, 2010.

PONTES JUNIOR, D. M. **A seleção de medicamentos para o monitoramento da qualidade laboratorial no Brasil e a quantificação dos medicamentos distribuídos pelo Ministério da Saúde e informados no Banco de Preços em Saúde: Articulação entre a Vigilância Sanitária e a Política Nacional de Medicamentos**. 2007. 128 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2007.

PRICE, *et al.* Depression in adults: psychological treatments and care pathways. **BMJ Clinical Evidence**, p. 1016, aug. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943776/pdf/2007-1016.pdf>>. Acesso em: 06 ago. 2011.

SADOCK, B.J.; SADOCK, V.A. **Compêndio de Psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica**. 9 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. 1584p.

SALVI, R. M. *et al.* Neuropsychiatric Evaluation in Subjects Chronically Exposed to Organophosphate Pesticides. **Toxicological sciences**, v. 72, n. 2, p. 267-271, 2003. Disponível em: <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/72/2/267.full.pdf+html>. Acesso em: 21 jul. 2011.

SANT'ANA, J. M. B. **Essencialidade e assistência farmacêutica: um estudo exploratório das demandas judiciais individuais para acesso a medicamentos no Estado do Rio de Janeiro**. 2009. 93 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2009.

SANTOS, S. C. M. **Melhoria da equidade no acesso aos medicamentos no Brasil: os desafios impostos pela dinâmica da competição extrapreço**. 2001. 201 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

SANTOS, D. V. D. **Uso de psicotrópicos na atenção primária no distrito sudoeste de Campinas e sua relação com os arranjos da clínica ampliada: “uma pedra no sapato”**. 2009. 97 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

SANTOS, M. F. **Consumo de medicamentos do Programa de Saúde Mental do município de Valinhos, São Paulo**. 2011. 36 f. Monografia (Especialização em Farmacologia Clínica) – Universidade São Francisco, Campinas, 2011.

SÃO PAULO (Estado). Deliberação DEL-CIB – 21/2010. Define o elenco de referência Estadual no estado de São Paulo. **Diário Oficial [do] Estado de São Paulo**, coordenadoria do planejamento de saúde. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/geral/acoes_da_sessp/assistencia_farmaceutica/cib_21_10.pdf. Acesso em: 09 maio 2011.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. **Programa Dose Certa**. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/content/geral_acoes_assistencia_farmaceutica_programa_dose_certa.mmp. Acesso em 20 maio 2011.

SAWADA, N. *et al.* Persistence and compliance to antidepressant treatment in patients with depression: a chart review. **BMC Psychiatry**, v. 9, n. 38, June 2009.

SEBASTIÃO, E. C. O.; PELÁ, I. R. Consumo de medicamentos psicotrópicos: análise das prescrições ambulatoriais como base para estudos de problemas relacionados com medicamentos. **Seguim Farmacoter**, v. 2, n. 4, p. 250-266, 2004.

SPECIFIC issues in depression. **Merec Briefing**, n. 17, Apr. 2002. Disponível em: http://www.npc.nhs.uk/merec/cns/insomnia/resources/merec_briefing_no17.pdf. Acesso em: 10 fev. 2011.

SMITH, W. T. *et al.* Short-Term Augmentation of fluoxetine with clonazepam in the treatment of depression: a double-blind study. **Am J Psychiatry**, v. 155, n. 10, p. 1339-45, oct. 1998.

STAHL, S. M. **Psicofarmacologia**. Bases Neurocientíficas e aplicações práticas. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, 697p.

THASE, M. E. Augmentation strategies in the treatment of major depressive disorder. **CNS Spectr**, v. 12, n. 12, dec. 2007.

URGELL, C. V. *et al.* Estudio de utilizacion de psicofármacos em atencion primaria. **Aten Primaria**, v. 36, n. 5, p. 239-47, 2005.

VALENSTEIN, M. *et al.* Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. **Am J Psychiatry**, v. 161, n. 4, p. 654-61, apr. 2004.

VISMARI, L.; ALVES, G. J.; PALERMO, J. N. Depressão, antidepressivos e sistema imune: um novo olhar sobre o velho problema. **Rev Psiq Clin**, v. 35, n. 5, p. 196-204, 2008.

WANNMACHER, L. Depressão maior: da descoberta à solução? **Uso racional de medicamentos**: Temas selecionados, v. 1, n. 5, Brasília, abr. 2004. Disponível em: <http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_URM_DEP_0404.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2009.

_____. Antidepressivos e lítio. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p. 741-755.

_____. Medicamentos essenciais: vantagens de trabalhar com este contexto. **Uso racional de medicamentos**: Temas selecionados, v. 3, n. 2, Brasília, jan. 2006. Disponível em: < http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/med_essenciais.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2011.

_____. Medicamentos essenciais: efetiva contribuição ao uso racional de medicamentos. In: SEMINÁRIO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, abr. 2008, Salvador, BA. Disponível em: <<http://www.bing.com/search?q=WANNMACHER%2C+L.+Medicamentos+essenciais%3A+efetiva+contribui%C3%A7%C3%A3o+ao+uso+racional+de+medicamentos.&src=IE-SearchBox&FORM=IE8SRC>>. Acesso em: 20 fev. 2011.

WEILBURG, J. B. *et al.* Evaluation of the adequacy of outpatient antidepressant treatment. **Psychiatric services**, v. 54, n. 9, sept. 2003. Disponível em: <<http://www.psychservices.psychiatryonline.org>>. Acesso em: 10 mar. 2011.

WHO – World Health Organization. **ATC / DDD Index 2011**. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em 10 jan. 2011a.

WHO – World Health Organization. **Model Lists of Essential Medicines**. 17^a List, march. 2011. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95053_eng.pdf>. Acesso em: 20 de maio de 2011b.

WOOLCOTT, J.C. *et al.* Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. **Arch Intern Med**, v. 169, n. 21, p. 1952-1960, 2009.

APÊNDICE A

APENDICE A - Comorbidades médicas em usuários de antidepressivos, Porto Feliz, SP, janeiro a de 2008 a dezembro de 2009.

CID*	COMORBIDADES	TOTAL	
		n (516)	% (100)
I10	Hipertensão arterial sistêmica	182	35,2
E11	Diabetes	56	10,8
E03	Hipotireoidismo	49	9,5
M54	Dorsalgia	33	6,4
E66	Obesidade	29	5,6
E78	Dislipidemia	19	3,7
R51	Cefaleia	16	3,1
K29	Gastrite	17	3,3
I49	Arritmia	13	2,5
G40	Epilepsia	12	2,3
J20	Bronquite	10	1,9
H83	Labirintite	9	1,7
G43	Enxaqueca	8	1,5
R70	Retardo mental	8	1,5
M25	Artrite	6	1,1
R10.1	Epigastria	6	1,1
M15	Artrose	5	0,9
I83	Varizes	5	0,9
N91	Amenorréia	4	0,7
J45	Asma	4	0,7
M81	Osteoporose	4	0,7
M79.7	Fibromialgia	3	0,6
J01	Sinusite	3	0,6
L80	Vitiligo	2	0,4
M70	Transtornos de tecidos moles relacionados com o uso excessivo	2	0,4
D57	Anemia falciforme	2	0,4
B57	Doença de Chagas	2	0,4
K20	Esofagite	2	0,4
M05	Artrite reumatoide	2	0,4
I21	Enfarte agudo do miocárdio	2	0,4
M15	Poliartrose	1	0,2
I20	Angina	1	0,2
H40	Glaucoma	1	0,2
B20	Doença pelo vírus da Imunodeficiência humana	1	0,2
T78.4	Alergia não especificada	1	0,2
64	Acidente vascular cerebral	1	0,2
R06.5	Bruxismo	1	0,2
G83	Síndrome parálitica	1	0,2
N80	Endometriose	1	0,2
R32	Enurese noturna	1	0,2
R15	Encoprese	1	0,2

*OMS, 2010

Fonte: Elaboração própria

APENDICE A - (continuação) Comorbidades médicas em usuários de antidepressivos, Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009

CID*	COMORBIDADES	TOTAL	
		n (516)	% (100)
G35	Esclerose múltipla	1	0,2
F14.7	Transtornos mentais e comportamentais por uso de cocaína – transtorno psicótico residual ou de instalação tardia	1	0,2
F84.5	Autismo atípico	1	0,2
G44	Síndromes de algias cefálicas	1	0,2
N64.3	Galactorréia	1	0,2
I84	Hemorróida	1	0,2
L93	Lúpus	1	0,2
I50.0	Insuficiência cardíaca congestiva	1	0,2
G61	Polineuropatia inflamatória	1	0,2
J30	Rinite	1	0,2
J43	Enfisema pulmonar	1	0,2
B16	Hepatite B	1	0,2

*OMS, 2010

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE B

APÊNDICE B – CID encontradas nos prontuários dos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, que justificaram a terapia com antidepressivos, janeiro de 2008 a dezembro de 2009

CID*	ENFERMIDADE	TOTAL	
		n (958)	% (100)
F41	Ansiedade	356	37,1
F32	Depressão	265	27,6
F44	Transtorno dissociativo	57	5,9
F17.2	Transtornos mentais e de comportamento por uso de fumo	42	4,4
F43	Reações ao “stress” grave e transtornos de adaptação	36	3,7
G44	Síndrome de algias cefálicas	25	2,6
F90	Distúrbios da atividade e da atenção	22	2,3
F51	Transtornos não-orgânicos do sono por fatores emocionais	17	1,7
F10.2	Transtornos mentais e de comportamento por uso de álcool	17	1,7
F70	Retardo mental	16	1,6
G40	Epilepsia	13	1,3
F19	Transtornos mentais e de comportamento por uso de múltiplas drogas e uso de outras substâncias psicoativas	13	1,3
F34	Transtornos de humor [afetivos] persistentes	8	0,8
F55	Abuso de substâncias que não produzem dependência	8	0,8
F42	Transtorno obsessivo compulsivo	7	0,7
R32	Enurese noturna	6	0,6
F60	Transtornos de personalidade	6	0,6
F20	Esquizofrenia	6	0,6
F31	Transtorno afetivo bipolar	6	0,6
F53.0	Depressão pós-parto	5	0,5
I69	Sequelas de doenças cerebrovasculares	4	0,4
M79.7	Fibromialgia	4	0,4
F06	Transtornos mentais por lesão de disfunção cerebral e doença física	3	0,3
F07	Transtornos de personalidade e do comportamento por doença, lesão e disfunção cerebral	3	0,3
F84	Transtornos globais do desenvolvimento	2	0,2
G57	Mononeuropatias dos membros inferiores	2	0,2

*OMS, 2010

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE B (continuação) - CID encontradas nos prontuários de pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, que justificaram a terapia com antidepressivos

CID*	ENFERMIDADE	TOTAL	
		n (958)	% (100)
F83	Transtornos específicos misto do desenvolvimento	1	0,1
G50	Neuralgia do trigêmio	1	0,1
M05	Artrite reumatoide	1	0,1
G62.1	Polineuropatia alcoólica	1	0,1
M54	Lombalgia	1	0,1
R20.2	Parestesia	1	0,1
G20	Doença de Parkinson	1	0,1
R06.6	Soluço contínuo	1	0,1
F53	Transtorno mental e de comportamento associada ao puerpério	1	0,1

* OMS, 2010

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE C

APÊNDICE C: Tempo de uso indicado nas prescrições de terapia combinada (antidepressivo+BDZ) destinadas aos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Prescrições de terapia combinada	Total		Tempo de uso recomendado (≤ 4 semanas)		Tempo de uso não recomendado (>4 semanas)		p*
	n	%	n	%	n	%	
fluoxetina + bromazepam	19	2,20	3	1,5	16	2,4	0,92
fluoxetina + nitrazepam	73	8,5	19	9,7	54	8,1	0,83
fluoxetina + cloxazolam	12	1,4	2	1,0	10	1,5	0,96
fluoxetina + diazepam	204	23,7	50	25,5	154	23,1	0,73
fluoxetina + clonazepam	124	14,4	25	12,7	99	14,9	0,78
<i>Subtotal</i>	<i>432</i>	<i>50,2</i>	<i>99</i>	<i>50,5</i>	<i>333</i>	<i>50,1</i>	<i>0,94</i>
sertralina + nitrazepam	16	1,8	5	2,5	11	1,6	0,90
sertralina + lorazepam	12	1,4	5	2,5	7	1,0	0,84
sertralina + bromazepam	1	0,1	-	-	1	0,1	†
sertralina + cloxazolam	4	0,4	1	0,5	3	0,4	†
sertralina + clonazepam	97	11,2	36	18,3	61	9,2	0,19
sertralina + clobazam	3	0,3	-	-	3	0,4	†
sertralina + diazepam	46	5,3	9	4,6	37	5,5	0,91
<i>Subtotal</i>	<i>179</i>	<i>20,8</i>	<i>56</i>	<i>28,5</i>	<i>123</i>	<i>18,5</i>	<i>0,13</i>
citalopram + clonazepam	15	1,7	5	2,5	10	1,5	0,89
citalopram + nitrazepam	4	0,4	3	1,5	1	0,1	0,91
<i>Subtotal</i>	<i>19</i>	<i>2,2</i>	<i>8</i>	<i>4,1</i>	<i>11</i>	<i>1,6</i>	<i>0,74</i>
paroxetina + diazepam	8	0,9	-	-	8	1,2	†
<i>Subtotal</i>	<i>8</i>	<i>0,9</i>	<i>-</i>	<i>-</i>	<i>19</i>	<i>2,8</i>	<i>†</i>
imipramina + nitrazepam	26	3,0	5	2,5	21	3,1	0,94
imipramina + diazepam	64	7,4	13	6,6	51	7,6	0,90
imipramina+bromazepam	12	1,4	1	0,5	11	1,6	†
imipramina + clonazepam	8	0,9	-	-	8	1,2	†
<i>Subtotal</i>	<i>110</i>	<i>12,7</i>	<i>19</i>	<i>9,7</i>	<i>91</i>	<i>13,7</i>	<i>0,64</i>
amitriptilina + lorazepam	13	1,5	2	1,0	11	1,6	0,95
amitriptilina + cloxazolam	3	0,3	-	-	3	0,4	†
amitriptilina + clonazepam	10	1,1	2	1,0	8	1,2	0,98
amitriptilina + nitrazepam	7	0,8	2	1,0	5	0,7	0,97
amitriptilina + diazepam	50	5,8	6	3,0	44	6,6	0,73
<i>Subtotal</i>	<i>83</i>	<i>9,6</i>	<i>12</i>	<i>6,1</i>	<i>71</i>	<i>10,6</i>	<i>0,55</i>
clomipramina + clonazepam	27	3,13	1	0,5	26	3,9	†
clomipramina + diazepam	3	0,3	1	0,5	2	0,3	†
<i>Subtotal</i>	<i>30</i>	<i>3,5</i>	<i>2</i>	<i>1,0</i>	<i>28</i>	<i>4,2</i>	<i>0,82</i>
TOTAL							
ISRS + BDZ	638	74,1	163	83,1	475	71,4	0,003
Tricíclicos + BDZ	223	25,9	33	16,8	190	28,5	0,16
Antidepressivos + BDZ meia vida longa	375	43,5	79	40,3	296	44,5	0,50
Antidepressivos + BDZ meia vida curta a intermediária	486	56,4	117	59,7	369	55,5	0,42

* Teste de comparação de proporções.

† Amostra insuficiente para calcular o p-valor.

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE D

APÊNDICE D - Tempo total de uso da terapia combinada (antidepressivo+BDZ) destinadas aos pacientes com depressão maior atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009

Terapia combinada aplicada aos pacientes com depressão maior	Total		Tempo de uso recomendado (≤ 4 semanas)		Tempo de uso não recomendado (>4 semanas)		p*
	n	%	n	%	n	%	
fluoxetina + clonazepam	23	14,9	-	-	23	15,7	†
fluoxetina + nitrazepam	14	9,1	-	-	14	9,6	†
fluoxetina + diazepam	28	18,2	-	-	28	19,1	†
fluoxetina + bromazepam	3	1,9	1	12,5	2	1,3	†
fluoxetina + cloxazolam	1	0,6	-	-	1	0,7	†
<i>Subtotal</i>	69	44,8	1	12,5	68	46,5	†
sertralina + clonazepam	19	12,3	3	37,5	16	10,9	0,24
sertralina + diazepam	13	8,4	1	12,5	12	8,2	†
sertralina + nitrazepam	6	3,9	1	12,5	5	3,4	†
sertralina + cloxazolam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
sertralina + lorazepam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
sertralina + clobazam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
sertralina + bromazepam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
<i>Subtotal</i>	42	27,2	5	62,5	37	25,3	0,09
citalopram + nitrazepam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
citalopram + clonazepam	3	1,9	-	-	3	2,0	†
<i>Subtotal</i>	4	2,6	-	-	4	2,7	†
paroxetina + diazepam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
<i>Subtotal</i>	1	0,6	-	-	1	0,7	†
imipramina + clonazepam	2	1,3	-	-	2	1,3	†
imipramina + bromazepam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
imipramina + diazepam	8	5,2	1	12,5	7	4,8	†
imipramina + nitrazepam	3	1,9	-	-	3	2,0	†
<i>Subtotal</i>	14	9,1	1	12,5	13	8,9	†
amitriptilina + clonazepam	4	2,6	-	-	4	2,7	†
amitriptilina + cloxazolam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
amitriptilina + nitrazepam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
amitriptilina + diazepam	11	7,1	1	12,5	10	6,8	†
amitriptilina + lorazepam	1	0,6	-	-	1	0,6	†
<i>Subtotal</i>	18	11,7	1	12,5	17	11,6	†
clomipramina + clonazepam	4	2,6	-	-	4	2,7	†
clomipramina + diazepam	2	1,3	-	-	2	1,3	†
<i>Subtotal</i>	6	3,9	-	-	6	4,1	†
TOTAL							
ISRS + BDZ	116	75,3	6	75,0	110	75,3	0,99
Tricíclicos + BDZ	38	24,6	2	25,0	36	24,6	0,99
Antidepressivos + BDZ meia vida longa	63	40,9	3	37,5	60	41,1	0,90
Antidepressivos + BDZ meia vida curta a intermediária	91	59,1	5	62,5	86	58,9	0,87

* Teste de comparação de proporções.

† Amostra insuficiente para calcular o p-valor.

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE E

APÊNDICE E - Tempo de uso da terapia com dois antidepressivos aplicada nos pacientes diagnosticados com depressão maior, Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

TERAPIA COM DOIS ANTIDEPRESSIVOS	TEMPO DE USO	TOTAL DE PACIENTES	
		n (10)	% (100)
F32.1 DEPRESSÃO MODERADA			
fluoxetina + amitriptilina	até 30 dias	-	-
	31-90	1	10
	91-180	1	10
	acima de 180 dias	1	10
sertralina+clomipramina	até 30 dias	1	10
	31-90	-	-
	91-180	-	-
	acima de 180 dias	-	-
fluoxetina+imipramina	até 30 dias	-	-
	31-90	-	-
	91-180	-	-
	acima de 180 dias	1	10
F32 DEPRESSÃO NÃO ESPECIFICADA			
fluoxetina+amitriptilina	até 30 dias	-	-
	31-90	2	20
	91-180	2	20
	acima de 180 dias	1	10

APÊNDICE F

APÊNDICE F - Especialidades médicas prescritoras de terapia antidepressiva a pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

ESPECIALIDADE MÉDICA	PRESCRIÇÕES DE ANTIDEPRESSIVOS	
	n (4813)	% (100)
Psiquiatria	3398	70,6
Clínica geral	1154	23,9
Neurologia	108	2,2
Reumatologia	47	0,9
Pneumologia	86	1,8
Endocrinologia	12	0,25
Cirurgia cardiovascular	4	0,08
Pediatria	4	0,08
ESPECIALIDADE MÉDICA	PRESCRIÇÕES PARA TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAIOR	
	n (1601)	% (100)
Psiquiatria	1061	66,2
Clínica geral	501	31,3
Reumatologia	26	1,6
Endocrinologia	5	0,3
Cirurgia cardiovascular	4	0,2
Neurologia	4	0,2

APÊNDICE G

APÊNDICE G - Frequência de outros medicamentos utilizados concomitantemente e cronicamente com o antidepressivo prescrito, Porto Feliz, SP, janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

Código ATC (2ºclassificação)*	FREQUENCIA DE USO CONCOMITANTE DE MEDICAMENTOS	
	n (771)	% (100)
C09	Fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina	14,78
N05	Psicolépticos	14,52
C03	Diuréticos	9,72
N03	Antiepilépticos	8,95
A10	Fármacos usados em diabetes	7,52
A02	Fármacos para distúrbios relacionados a ácidos	5,31
H03	Fármacos para terapia da tireóide	5,19
A11	Vitaminas	5,06
R06	Antihistamínico para uso sistêmico	4,28
B01	Antitrombótico	3,76
G03	Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital	3,11
C01	Fármacos para terapia cardíaca	2,72
C07	Betabloqueador	2,72
M01	Fármaco antiinflamatório e antirreumático	1,94
N07	Outros fármacos do sistema nervoso	1,81
C08	Bloqueador de canal de cálcio	1,55
C10	Agentes modificadores lipídicos	1,03
N06	Psicoestimulante	1,03
C02	Anti-hipertensivo	0,90
M03	Relaxante muscular	0,77
A08	Fármacos contra obesidade	0,77
N02	Analgésicos	0,65
A03	Fármacos para distúrbios de funções gastrintestinais	0,13
S01	Oftalmológicos	0,13
N04	Antiparkinsonianos	0,78
-	Mesalazina	0,13
A12	Suplemento mineral	0,13
-	Agentes antineoplásicos	0,13
P01	Antiprotozoários	0,13
-	Amitriptilina+clordiazepóxido	0,13

*WHO, 2011^a

Fonte: Elaboração própria

APÊNDICE H

APÊNDICE H - Combinações da terapia com antidepressivo e outro fármaco que atua no sistema nervoso central nos pacientes atendidos no sistema municipal de saúde de Porto Feliz, SP, no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2009.

USUÁRIOS DE ANTIDEPRESSIVOS		
Combinações com antidepressivos	n (3781)	% (100)
Antidepressivo + <i>benzodiazepínico</i>	2297	60,7
Antidepressivo + <i>antipsicótico</i>	659	17,4
Antidepressivo + <i>antiepiléptico</i>	452	11,9
Antidepressivo + <i>antidepressivo</i>	239	6,3
Antidepressivo + <i>psicoestimulante</i>	47	1,2
Antidepressivo + <i>antiparkinsoniano</i>	46	1,2
Antidepressivo + <i>estabilizador de humor</i>	27	0,7
Antidepressivo + <i>fármaco contra obesidade</i>	14	0,3
PACIENTES COM DEPRESSÃO MAIOR		
Combinações com antidepressivos	n (1464)	% (100)
Antidepressivo + <i>benzodiazepínico</i>	861	58,8
Antidepressivo + <i>antipsicótico</i>	283	19,3
Antidepressivo + <i>antidepressivo</i>	185	12,6
Antidepressivo + <i>antiepiléptico</i>	123	8,4
Antidepressivo + <i>antiparkinsoniano</i>	10	0,7
Antidepressivo + <i>psicoestimulante</i>	2	0,1

Fonte: Elaboração própria

ANEXO A

ANEXO A - Autorização da Diretoria da Saúde de Porto Feliz, SP, para realização deste trabalho.



PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE PORTO FELIZ
ESTADO DE SÃO PAULO
Rua Adhemar de Barros, 340 – Centro – Porto Feliz - SP
Tel/Fax: (15) 3261- 9000 – Site: <http://www.portofeliz.sp.gov.br>



Porto Feliz, 4 de Março de 2010.

Este estabelecimento esta sendo convidado a participar de um estudo que pretende analisar o perfil de utilização de antidepressivos combinados ou não a benzodiazepínicos nos usuários atendidos na rede pública do município de Porto Feliz-SP, podendo contribuir para melhorar o tratamento oferecido (prescrito), promovendo o uso racional do medicamento.

O trabalho está sob orientação da Prof.^a Luciane Cruz Lopes e será conduzido pela Farmacêutica Izabela Fuloné. O título do projeto é **Estudo de Utilização combinada de antidepressivos e benzodiazepínicos na rede pública de Porto Feliz, SP**. Somente os pesquisadores e o Comitê de Ética terão acesso aos dados confidenciais. Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa, podendo ser apresentados em reuniões ou publicações científicas, no entanto você não será identificado, preservando assim sua privacidade.

Qualquer informação quanto aos procedimentos da pesquisa, será fornecido ao estabelecimento pela pesquisadora que assume o compromisso de fornecer todos os esclarecimentos solicitados no decorrer do estudo.

O estabelecimento não terá nenhum gasto e, se porventura, vier a sofrer algum dano será reparado nos termos da legislação civil em vigor – arts. 186, 927 e 944 CC/2002. Como estabelecimento voluntário poderá retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

Caso tenha alguma dúvida sobre a pesquisa, poderá entrar em contato com Izabela Fulone, através do telefone 015 32622598, ou ainda no endereço Rua Santa Cruz, nº. 540, ap. 61, bairro Bela Vista, Porto Feliz-SP.

O estabelecimento **Prefeitura Municipal de Porto Feliz** CNPJ **46.634.481/0001-98**, localizado à rua/ avenida: Rua **Adhemar de Barros nº 529**, Bairro: **Centro, Porto Feliz-SP**, através de seu representante abaixo assinado, declara que foi informado sobre o acima resumido e que suas duvidas foram adequadamente respondidas. Recebi uma cópia assinada deste documento. Desta forma concordo em participar do projeto de pesquisa.

Nome do responsável: **Cláudia da Costa Meirelles**

Assinatura: _____

CPF: **100.473.928-19**

RG: **12.644.573**

ANEXO B

ANEXO B - Autorização do Comitê de Ética da Universidade de Sorocaba**Universidade de Sorocaba**

1

Sorocaba, 13 de abril de 2010.

Protocolo CEP Nº: 003/2010

Projeto de Pesquisa: ESTUDO DE UTILIZAÇÃO COMBINADA DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPINICOS NA REDE PUBLICA DE PORTO FELIZ, SP

Pesquisador Responsável: Prof. LUCIANE CRUZ LOPES

Pesquisadores Participantes: Izabela Fulone

Parecer Consubstanciado CEP – Uniso

(x) **Aprovado**
() **Reprovado**

O projeto de pesquisa intitulado “**ESTUDO DE UTILIZAÇÃO COMBINADA DE ANTIDEPRESSIVOS E BENZODIAZEPINICOS NA REDE PUBLICA DE PORTO FELIZ, SP** Acronimo: **DEPRAN**”, pertencente a área do conhecimento “Ciências da Saúde (Farmácia), sob responsabilidade do Prof. LUCIANE CRUZ LOPES, vinculado a Universidade de Sorocaba e portanto, submetido ao CEP-Uniso, encontra-se adequadamente elaborado visto cumprir com todas às exigências constantes na Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, órgão ligado ao Ministério da Saúde.

Os autores propõem verificar a prevalência da terapia combinada versus monoterapia, descrevendo quais são os antidepressivos e BZD prescritos, dose, posologia, especialidade do medico prescritor, quantidade dispensada, assim como caracterização do perfil do usuário. Os dados serão retirados do banco de dados da Farmácia Municipal e entrevistas com pacientes.

O projeto se justifica pela importância da prescrição e do uso racional destes medicamentos diante do aumento dos transtornos depressivos.

ANEXO B (continuação) - Autorização do Comitê de Ética da Universidade de Sorocaba**Universidade de Sorocaba**

2

Trata-se de um estudo observacional, transversal que será realizado no município de Porto feliz, tendo como critério de exclusão fichas e prontuários de pacientes que foram a óbito no período do estudo.

O projeto não contará com o patrocínio de qualquer natureza, sendo as despesas de responsabilidade dos pesquisadores.

Os pesquisadores envolvidos no projeto estão devidamente identificados, sendo estes os responsáveis pela coleta dos dados, que ocorrerá mediante assinatura, por parte dos sujeitos da pesquisa, de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Tal documento encontra-se adequadamente elaborado, cumprindo com as exigências realizadas pela Resolução 196/96, apresentando linguagem clara e objetiva, objetivos e procedimentos da pesquisa em curso, riscos e desconfortos esperados, além de informar sobre a não remuneração pela participação no estudo. Também garante o sigilo das informações fornecidas.

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso), considera não haver nada que desabone o referido projeto a aprovação. Projeto APROVADO.

Profª. Drª. Ana Laura Schliemann
Coordenadora do CEP-Uniso

Obs.: (ENVIO DE RELATÓRIO FINAL EM FEVEREIRO DE 2011)

ANEXO C

ANEXO C - Relação dos medicamentos constantes na Portaria SVS 344/98 e sob padrão pelo município de Porto Feliz,SP.

MEDICAMENTO	DOSE	FORMA FARMACÊUTICA
ácido valproico	250 mg	comprimido
ácido valproico	250 mg/5 ml	suspensão
amitriptilina	25 mg	comprimido
biperideno	2 mg	comprimido
bupropiona	150 mg	comprimido
carbamazepina	200 mg	comprimido
carbonato de lítio	300 mg	comprimido
citalopram	20 mg	comprimido
clobazam	10 mg	comprimido
clomipramina	10 mg	comprimido
clomipramina	25 mg	comprimido
clonazepam	2 mg	comprimido
clorpromazina	100 mg	comprimido
diazepam	10 mg	comprimido
dissulfiram	250 mg	comprimido
fenitoína	100 mg	comprimido
fenobarbital	100 mg	comprimido
fenobarbital	40 mg/ml	solução oral
fluoxetina	20 mg	comprimido
fluoxetina	20 mg/ml	gotas
haloperidol	5 mg	comprimido
haloperidol	2 mg/ml	solução oral
imipramina	25 mg	comprimido
metilfenidato	10 mg	comprimido
nitrazepmn	5 mg	comprimido
nortriptilina	25 mg	comprimido
sertralina	50 mg	comprimido

ANEXO D

ANEXO D - Instrumento utilizado para avaliar a Comissão de Farmácia e Terapêutica do município de Porto Feliz, SP, (adaptação de Marques, 2006)⁹

Orientações para preenchimento

Este questionário é composto por questões dissertativas e de múltipla escolha.

As questões onde as opções não forem excludentes entre si podem ter mais de uma alternativa escolhida.

Responsável pelo preenchimento:

Profissão:

Cargo:

Data:

1. Indique o número de profissionais que trabalham na Secretaria Municipal de Saúde do município:

Médicos:

Farmacêuticos:

Enfermeiros:

Odontólogos:

2. A assistência farmacêutica está prevista no plano municipal de saúde?

() Sim

() Não

3. Indique o número de profissionais estão envolvidos na assistência farmacêutica:

Médicos:

Farmacêuticos:

Enfermeiros:

Odontólogos:

⁹ MARQUES, Dirce Cruz. **Caracterização da seleção de medicamentos em secretarias municipais de saúde do Estado de São Paulo**, 77-82. 101f. Dissertação (Mestrado em Economia da Saúde) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.

4. A Secretaria Municipal de Saúde adquire medicamentos além daqueles fornecidos pelo gestor estadual e federal do SUS?

() Sim () Não

5. Se sim, quais profissionais estão envolvidos na seleção de medicamentos que compõem a lista da Secretaria de Saúde?

- () um profissional da área técnica
- () um grupo de profissionais da área técnica
- () um profissional da área administrativa
- () um grupo de profissionais da área administrativa
- () um grupo de profissionais da área técnica e administrativa
- () um gestor da Secretaria de Saúde
- () outros Especificar:

6. Caso se trata de um grupo de profissionais, este é caracterizado como uma Comissão de Farmácia e Terapêutica?

() Sim () Não

7. Qual (is) profissionais são responsáveis pela seleção de medicamentos da Secretaria?

- () médico Especialidades:
- () farmacêutico
- () enfermeiro
- () odontólogo
- () administrador
- () outros Especificar:

8. Quando são feitas as revisões (inclusões ou exclusões) de medicamentos na lista?

- () sempre que necessário
- () em um período de tempo definido até 1 ano
- () em um período de tempo definido maior que 1 ano até 2 anos
- () em um período de tempo definido acima de 2 anos
- () de outra forma Especificar:

9. Data da última reunião da C.F.T.

10. O grupo/profissional que elabora a seleção de medicamentos recebe solicitações de inclusão ou exclusão de medicamentos da lista?

☐ Sim ☐ Não

11. Se sim, quem solicita?

☐ profissionais da Secretaria da Saúde

☐ indústria farmacêutica

☐ usuários dos serviços de saúde

☐ organizações da sociedade

☐ outros Especificar:

12. Quem solicita deve prestar quais informações?

☐ nenhuma informação

☐ indicações de uso

☐ justificativa para a qualidade da terapêutica

☐ referências na literatura

☐ outros Especificar :

13. Dados epidemiológicos (morbidade, mortalidade, etc) influenciam o processo de seleção dos medicamentos?

☐ Sim ☐ Não

14. Na seleção dos medicamentos quais fontes de informação são utilizadas?

☐ experiência dos profissionais

☐ lista de referência (Rename, Resme, OMS)

☐ Formulário Terapêutico Nacional

☐ protocolos de tratamento (guidelines)

☐ material divulgado pela indústria farmacêutica

☐ dados da literatura científica

☐ outras Especificar:

15. Quais parâmetros são utilizados para a avaliação dos medicamentos que serão incluídos ou excluídos da lista?

- ☐ eficácia
- ☐ segurança
- ☐ custo
- ☐ disponibilidade do produto farmacêutico no mercado
- ☐ organização dos serviços para incorporar o uso do medicamento
- ☐ outros Especificar :

16. Se foi assinalado custo para a questão anterior, este é analisado sob quais aspectos:

- ☐ custo do fármaco
- ☐ custo do tratamento
- ☐ estimativa do gasto em um período de tempo
- ☐ custo comparado a outro fármaco (custo-minimização)
- ☐ outros Especificar:

17. O resultado da análise do custo é decisivo para incluir ou não um fármaco na lista?

- ☐ sempre
- ☐ nunca
- ☐ algumas vezes

18. O grupo que elabora a seleção dos medicamentos do município toma a decisão sobre incluir ou excluir fármacos da lista?

- ☐ Sim
- ☐ Não

19. Se sim quem é o responsável pela decisão final?

- ☐ o gestor ao qual o grupo/ profissional está subordinado
- ☐ o secretário de saúde
- ☐ o conselho municipal de saúde
- ☐ outros Especificar:

20. Existe um Termo de Declaração de Conflitos de Interesses?

() Sim () Não

21. Na sua opinião o que pode ser melhorado no processo de seleção de medicamentos

- () Nada precisa ser melhorado
- () A análise das informações sobre os fármacos
- () A capacitação dos profissionais envolvidos no processo de seleção
- () A divulgação dos critérios de seleção dos fármacos
- () A adesão dos prescritos a lista de medicamentos
- () Outros Especificar: