



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO E
SINTOMAS DEPRESSIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE
CUSTO-EFETIVIDADE**

Juliana do Amaral Carneiro Diel

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Coorientadora: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

Porto Alegre, setembro de 2022.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA

TESE DE DOUTORADO

**MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO E
SINTOMAS DEPRESSIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE
CUSTO-EFETIVIDADE**

Juliana do Amaral Carneiro Diel

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

**Coorientadora: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo
Borba**

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil.

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Diel, Juliana do Amaral Carneiro
MEDICAMENTOS PARA O TRATAMENTO DE DEPRESSÃO E
SINTOMAS DEPRESSIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E ANÁLISE DE
CUSTO-EFETIVIDADE / Juliana do Amaral Carneiro Diel.
-- 2022.
156 f.
Orientadora: Tatiane da Silva Dal Pizzol.

Coorientadora: Helena Hiemisch Lobo Borba.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS,
2022.

1. Depressão. 2. Transtorno Depressivo. 3. Revisão
sistemática. 4. Farmacoeconomia. 5. Saúde Pública. I.
Dal Pizzol, Tatiane da Silva, orient. II. Borba,
Helena Hiemisch Lobo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Ana Paula Beck da Silva Etges, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Profª. Dra. Edyane Cardoso Lopes, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Profª. Dra. Luciane Nascimento Cruz, Instituto de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde, Núcleo de Pesquisa e Ensino do Serviço de Psiquiatria do Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre.

MENSAGEM

“Se, na verdade, não estou no mundo para simplesmente a ele me adaptar, mas para transformá-lo; se não é possível mudá-lo sem um certo sonho ou projeto de mundo, devo usar toda possibilidade que tenha para não apenas falar de minha utopia, mas participar de práticas com ela coerentes.”

Paulo Freire

Dedico este trabalho aos meus
filhos, Guilherme e Vinícius.

AGRADECIMENTOS

Com muita alegria agradeço a oportunidade de ter realizado este trabalho contando com o apoio de tantas pessoas excepcionais.

À minha orientadora professora Tatiane Dal Pizzol, que me acompanha desde o mestrado e me incentivou e guiou de forma impecável pelo caminho da pesquisa.

À minha coorientadora professora Helena Borba, que aceitou o desafio de me orientar mesmo a distância.

Ao Professor Dr. Ricardo Kuchenbecker pelas aulas em seminários de doutorado em que permitiu a reflexão e o pensamento da epidemiologia por outros ângulos através da “espiral de conhecimento”.

À Dra. Luciana Mello de Oliveira, por ter participado do estudo que ela desenvolveu e depois por ter participado do meu, além de ter me apresentado o psiquiatra Dr. Érico Moura, que trouxe nas suas colaborações elementos para que eu compreendesse melhor os quadros de transtornos de saúde mental que estavam presentes neste estudo.

À equipe da Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul, por ter permitido a execução deste trabalho, em especial a Farmacêutica Ana Paula Rigo, que colaborou na realização da revisão sistemática.

À minha colega Caroline da Rosa Pavlak, minha parceira de trabalhos, conversas e desabafos durante o doutorado, foi um presente ter te conhecido.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul e ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia por proporcionar o aprendizado de desenvolvimento por meio de professores e colegas tão brilhantes.

À CAPES pelo suporte financeiro.

À Ciência, aos Pesquisadores e as Instituições que incansavelmente durante este período de escuridão mantiveram a chama da sabedoria acesa permitindo a esperança na continuidade da vida.

Aos meus pais, Juarez e Nair, que sempre estiveram ao meu lado

fazendo o que era do seu alcance para que esse projeto fosse um dia realidade, pois eles sempre foram semeadores da educação e eu sei que sou uma das suas sementes.

Ao meu esposo, Cristiano, meu querido, que sei que compreendia o quanto este trabalho era importante para mim me apoiando e incentivando, se mostrando sempre tão orgulhoso da minha capacidade.

Ao meu filho Guilherme que me perguntava sobre o trabalho e quando expliquei do que se tratava ele me resumiu numa frase “então tu estudas os remédios pra dor mental!”

Ao meu filho Vinícius, que nasceu em meio a este período e participou ativamente das minhas aulas, seja na gestação ou durante a amamentação, ou durante o período remoto. Ele e eu tivemos que superar algumas dificuldades durante este período de isolamento, mas que me fizeram aprender mais um pouquinho.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1. APRESENTAÇÃO	21
2. INTRODUÇÃO	22
3. REVISÃO DE LITERATURA	25
3.1 Depressão	25
3.1.1 Caracterização da patologia.....	25
3.1.2 Diagnóstico.....	29
3.1.3 Prevalência da depressão.....	32
3.1.4 Etiopatogenia da depressão.....	33
3.2 Farmacologia no tratamento da depressão	39
3.3 Pregabalina.....	43
3.4 Diretrizes para o tratamento da depressão	45
3.4.1 Tratamento farmacológico.....	45
3.4.2 Tratamento não farmacológico.....	50
3.5 Impacto econômico e carga da depressão	51
3.6 Políticas públicas de medicamentos para depressão no Brasil.....	53
4. JUSTIFICATIVA.....	55
5. OBJETIVOS	57
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
7. ARTIGO 1.....	66
8. ARTIGO 2.....	66
9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
10. ANEXOS	70

ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT	Serotonina
5HTTLPR	Região polimórfica ligada ao transportador de serotonina
ACTH	Adrenocorticotrofina
AME	Sistema de Administração de Medicamentos
AMP-c	Adenosina Monofosfato cíclico
APA	American Psychiatric Association
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DALY	Anos de vida perdidos ajustados por incapacidade
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GBD	<i>Global Burden Disease</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAMD	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
HHA	Hipotálamo-hipófise-adrenal
IMAO	Inibidores da enzima monoamina oxidase
ISRS	Inibidor Seletivo da Receptação de Serotonina
ISRSN	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina
MADRS	<i>Montgomery–Asberg Depression Rating Scale</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato
NE	Norepinefrina
OMS	Organização Mundial de Saúde

PGB	Pregabalina
PNAF	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
PPSUS	Programa Pesquisa para o SUS
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RDoC	<i>Research Domain Criteria</i>
SES-RS	Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul
SUS	Sistema Único de Saúde
SMD	<i>Standard Mean Difference</i>
TAG	Transtorno de Ansiedade Generalizada
TCC	Terapia cognitivo-comportamental
TD	Transtorno Depressivo
TDM	Transtorno Depressivo Maior
YLD	<i>Years Lived with Disability</i>

RESUMO

A depressão é considerada um transtorno de saúde mental e representa um problema de saúde pública incapacitante. Além das alterações de humor provocadas pela depressão, interfere consideravelmente no trabalho e nas relações familiares. O tratamento da depressão pode ser realizado por combinações entre farmacoterapia, psicoterapia, psicoeducação e/ou suporte social. A farmacoterapia, que é amplamente utilizada, é disponibilizada pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio dos medicamentos amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina. No Rio Grande do Sul são demandados judicialmente pelo menos outros seis medicamentos: citalopram, escitalopram, duloxetina, paroxetina, pregabalina e venlafaxina. Devido a alta demanda por sertralina, outro antidepressivo, o Estado passou a incorporar o medicamento em uma lista especial em que o medicamento é fornecido administrativamente mediante solicitação formal. A pregabalina (PGB), um dos medicamentos fornecidos judicialmente, é um medicamento desenvolvido como anticonvulsivante e que incorporou outras indicações terapêuticas, apresentando algumas evidências positivas para o tratamento de transtornos de saúde mental e como potencializador quando associado a outro antidepressivo em casos de depressão de difícil controle.

Os objetivos deste trabalho foram: avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da PGB nos sintomas depressivos associados a outras doenças através da realização de revisão sistemática e metanálise; e verificar a relação custo-efetividade através de análise farmacoeconômica dos medicamentos antidepressivos adquiridos pelo Estado do Rio Grande do Sul para tratamento de transtorno depressivo (TD).

Para a realização da revisão sistemática foram incluídos no estudo ensaios clínicos randomizados de pacientes adultos com sintomas depressivos que utilizassem a intervenção de interesse PGB em comparação com placebo ou psicofármaco para sintomas depressivos, que utilizassem como escalas de avaliação de depressão os instrumentos: Escala de Depressão de Hamilton (HAMD), Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Escala Hospitalar de Ansiedade e

Depressão (HADS-D). Foram excluídos estudos de revisão, dados repetidos de diferentes publicações de um mesmo estudo. As bases pesquisadas foram Medline, Embase, Cinahl, Lilacs, PsycInfo, Web of Science, ClinicalTrials, OpenGrey e Google Scholar, além de anais de congressos. O período de cobertura das bases pesquisadas abrangeu todo o conteúdo disponível nas bases pesquisadas até julho de 2021. A medida escolhida como desfecho primário foi a diferença padronizada das médias (SMD) utilizando o valor da média e do desvio padrão das escalas de avaliação de depressão de cada braço do estudo de interesse. Os dados foram sintetizados através de metanálise para o desfecho primário. Na análise de subgrupos, os estudos foram agrupados de acordo com risco de viés, patologias associadas a depressão, dosagem da intervenção e grupo de comparação.

Foram incluídos 22 estudos, totalizando 6.138 participantes. A duração média de acompanhamento foi de 12,5 semanas. A PGB foi comparada com placebo em 17 estudos, amitriptilina em um, duloxetina em três, gabapentina em dois, lorazepam em dois, venlafaxina em um e alprazolam em um estudo. Os sintomas depressivos foram avaliados como desfechos secundários em todos os estudos e as patologias mais prevalentes foram fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Nenhum estudo foi classificado como baixo risco de viés e a maioria pontou como alto risco. A metanálise geral demonstrou ser favorável a PGB, com um tamanho de efeito pequeno, porém significativo (SMD -0,21 (IC95% -0,28; -0,13)). Nas análises de subgrupo, a PGB teve um desempenho melhor do que seus comparadores nas seguintes situações: entre os estudos que avaliaram pacientes com TAG e sintomas depressivos [SMD -0,21 (IC 95% -0,30; -0,12)], entre os estudos que compararam com placebo [SMD -0,24 (IC 95% -0,32; -0,16)], entre os estudos que utilizaram dose de 450mg/dia de PGB [SMD -0,21 (IC 95% -0,39; -0,01)], entre estudos com risco de viés moderado e baixo [SMD -0,27 (IC 95% -0,038; -0,17)] e entre estudos com pacientes com pontuação para depressão leve [SMD -0,21 (IC 95% -0,30-0,13)]. Os efeitos adversos mais frequentes entre os pacientes em uso de PGB foram sonolência (8,30%), tontura (8,30%), boca seca (6,83%), cefaleia (6,34%) e

náusea (5,37%). A taxa de desistência de pacientes do estudo por eventos adversos foi de 6% para a concentração de 150mg/dia de PGB, chegando a 14,79% para a concentração de 600mg/dia de PGB.

A partir dos resultados da revisão, podemos concluir que a pregabalina demonstrou reduzir os sintomas depressivos associados a outras doenças, principalmente no grupo de pacientes com depressão associada ao TAG.

Para a realização da análise de custo-efetividade dos medicamentos dispensados pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS) para tratamento de TD sob a perspectiva do SUS, foi analisada a população de usuários adultos portadores de TD que recebem estes medicamentos da SES-RS. Não houve restrição em relação a sexo e gravidade do TD. Os dados referentes a esta população foram fornecidos pela SES-RS, utilizando como referência o ano de 2019 e os valores foram expressos em Reais (R\$). Os medicamentos avaliados foram: citalopram, escitalopram, paroxetina, duloxetine e venlafaxina, e o medicamento comparador foi a sertralina, todos utilizados por via oral. O horizonte temporal utilizado foi de 12 meses e não foi utilizada taxa de desconto. O desfecho utilizado foi a remissão da depressão. Foram utilizados estudos oriundos de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas para a extração de dados contemplando a comparação de pelo menos dois fármacos antidepressivos como monoterapia em pacientes adultos. Foram considerados como custos primários os custos diretos médicos do tratamento do TD, segundo a perspectiva da SES-RS. O modelo utilizou árvore de decisão com 9 braços e utilizou a diretriz para tratamento de depressão da Associação Médica Brasileira para a adaptação do modelo. Para os dados da população do estudo e dos custos de cada medicamento foi utilizada análise estatística descritiva. A árvore de decisão e a matriz de probabilidades foram realizadas utilizando o software Excel. A análise de razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi realizada para todos os medicamentos analisados comparados com a sertralina. Foi realizada análise de sensibilidade probabilística para avaliar a robustez da análise econômica e o diagrama de Tornado.

Os resultados da análise demonstraram que o citalopram foi o medicamento com menor custo anual e a duloxetina o medicamento com maior custo anual, com grande diferença dos demais. Para a remissão em fase aguda, o melhor resultado analisando individualmente foi encontrado com a duloxetina (42,7%) e o pior resultado com a venlafaxina (13,1%). Escitalopram foi o medicamento com a maior taxa de remissão em fase de continuação do tratamento, com 62,1%, e a venlafaxina apresentou a menor taxa de remissão em fase de continuação do tratamento (35,5%). Em relação a remissão nos casos em que houve aumento de dose do medicamento, a venlafaxina apresentou uma taxa de 59%, e o menor resultado foi encontrado com citalopram e sertralina, ambos com taxa de 29%. A maior probabilidade de sucesso com a manutenção da remissão na fase de continuação foi obtida com escitalopram (21,1%) e os piores resultados foram encontrados com venlafaxina (4,65%) e citalopram (4,8%). Em relação a RCEI, a melhor estratégia custo efetiva foi encontrada com escitalopram. A duloxetina apresentou a menor razão de custo-efetividade e o citalopram foi considerado como uma estratégia dominada. A análise de sensibilidade univariada demonstrou que independente do parâmetro avaliado o escitalopram seguiu comportando-se como a estratégia com o melhor desfecho e o citalopram apresenta-se novamente como a pior estratégia em todos os parâmetros.

Através desta pesquisa foi possível concluir que a PGB apresenta uma redução nos sintomas depressivos, principalmente em casos de depressão associada a TAG. O escitalopram é o medicamento mais custo-efetivo dentre os medicamentos dispensados pela SES-RS para o tratamento do TD.

O tratamento da depressão é fundamental para diminuir os prejuízos para a população e o custo com o tratamento pode ser considerado baixo em relação aos benefícios obtidos. Para que isso ocorra são necessárias políticas públicas atualizadas que contemplem protocolos específicos para o tratamento da depressão com medicamentos suficientes e que estejam disponíveis para os usuários.

Palavras-chave: depressão, sintomas depressivos, transtorno depressivo, antidepressivo, revisão sistemática, , custo-efetividade, farmacoeconomia, citalopram, escitalopram, duloxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, pregabalina.

ABSTRACT

Depression is considered a mental health disorder and represents a disabling public health problem. In addition to mood swings caused by depression, it interferes considerably with work and family relationships. The treatment of depression can be carried out by combinations of pharmacotherapy, psychotherapy, psychoeducation and/or social support. Pharmacotherapy, which is widely used, is provided by the Unified Health System (SUS) through the drugs amitriptyline, clomipramine, fluoxetine and nortriptyline. In Rio Grande do Sul, at least six other drugs are being used: citalopram, escitalopram, duloxetine, paroxetine, pregabalin and venlafaxine. Due to the high demand for sertraline, another antidepressant, the State started to incorporate the medicine in a special list in which the medicine is administratively provided upon formal request. Pregabalin (PGB), one of the drugs provided in court, is a drug developed as an anticonvulsant and which has incorporated other therapeutic indications, showing some positive evidence for the treatment of mental health disorders and as a potentiator when associated with another antidepressant in cases of depression difficult to control.

The objectives of this study were: to evaluate the efficacy, safety and tolerability of PGB in depressive symptoms associated with other diseases by carrying out a systematic review and meta-analysis; and to verify the cost-effectiveness through pharmacoeconomic analysis of antidepressant drugs purchased by the State of Rio Grande do Sul for the treatment of depressive disorder (DD).

In order to carry out the systematic review, randomized clinical trials of adult patients with depressive symptoms who used the intervention of interest PGB in comparison with placebo or psychopharmaceuticals for depressive symptoms, which used the following instruments as depression assessment scales, were included in the study: Depression Scale Hamilton Scale (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), Beck Depression Inventory (BDI) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D). Review studies, repeated data from different publications of the

same study were excluded. The databases searched were Medline, Embase, Cinahl, Lilacs, PsycInfo, Web of Science, ClinicalTrials, OpenGrey and Google Scholar, in addition to conference proceedings. The coverage period of the researched databases covered all the content available in the researched databases until July 2021. The measure chosen as the primary outcome was the standardized difference in means (SMD) using the value of the mean and standard deviation of the depression assessment scales each arm of the study of interest. Data were synthesized through meta-analysis for the primary outcome. In the subgroup analysis, studies were grouped according to risk of bias, pathologies associated with depression, intervention dosage, and comparison group.

We included 22 studies, totaling 6,138 participants. The median duration of follow-up was 12.5 weeks. PGB was compared with placebo in 17 studies, amitriptyline in one, duloxetine in three, gabapentin in two, lorazepam in two, venlafaxine in one, and alprazolam in one. Depressive symptoms were assessed as secondary outcomes in all studies and the most prevalent pathologies were fibromyalgia and generalized anxiety disorder (GAD). No studies were classified as low risk of bias and most scored as high risk. The overall meta-analysis was shown to favor PGB, with a small but significant effect size (SMD -0.21 (95%CI -0.28; -0.13)). In subgroup analyses, PGB performed better than its comparators in the following situations: among studies evaluating patients with GAD and depressive symptoms [SMD -0.21 (95% CI -0.30; -0.12)], among the studies that compared with placebo [SMD -0.24 (CI 95% -0.32; -0.16)], among the studies that used a dose of 450mg/day of PGB [SMD -0.21 (95% CI -0.39; -0.01)], between studies with moderate and low risk of bias [SMD -0.27 (95% CI - 0.038; -0.17)] and between studies with patients with a score for mild depression [SMD -0.21 (95% CI -0.30-0.13)]. The most frequent adverse effects among patients using PGB were drowsiness (8.30%), dizziness (8.30%), dry mouth (6.83%), headache (6.34%) and nausea (5.37%). The rate of withdrawal of patients from the study due to adverse events was 6% for the

concentration of 150mg/day of PGB, reaching 14.79% for the concentration of 600mg/day of PGB.

From the results of the review, we can conclude that pregabalin has been shown to reduce symptoms in patients with depressive symptoms, including for patients with depression associated with GAD.

In order to carry out the cost-effectiveness analysis of the drugs dispensed by the State Department of Health of Rio Grande do Sul (SES-RS) for the treatment of DD from the perspective of the SUS, the population of adult users with DD who receive these drugs was analyzed. SES-RS drugs. There was no restriction regarding sex and severity of DD. Data referring to this population were provided by SES-RS, using the year 2019 as a reference and the values were expressed in Reais (R\$). The drugs evaluated were: citalopram, escitalopram, paroxetine, duloxetine and venlafaxine, and the comparator drug was sertraline, all used orally. The time horizon used was 12 months and no discount rate was used. The outcome used was depression remission. Studies from randomized clinical trials and systematic reviews were used for data extraction, contemplating the comparison of at least two antidepressant drugs as monotherapy in adult patients. The direct medical costs of DD treatment were considered as primary costs, according to the SES-RS perspective. The model used a decision tree with 9 arms and used the guideline for the treatment of depression from the Brazilian Medical Association to adapt the model. For data on the study population and the cost of each drug, descriptive statistical analysis was used. The decision tree and the probability matrix were performed using Excel software. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) analysis was performed for all analyzed drugs compared to sertraline. Probabilistic sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the economic analysis and the Tornado diagram.

The results of the analysis showed that citalopram was the drug with the lowest annual cost and duloxetine the drug with the highest annual cost, with a great difference from the others. For remission in the acute phase, the best result analyzed individually was found with duloxetine (42.7%) and the worst result with venlafaxine (13.1%). Escitalopram was the drug with the

highest remission rate in the continuation phase of treatment, with 62.1%, and venlafaxine had the lowest rate of remission in the continuation phase of treatment (35.5%). Regarding remission in cases where there was an increase in the drug dose, venlafaxine had a rate of 59%, and the lowest result was found with citalopram and sertraline, both with a rate of 29%. The highest probability of success in maintaining remission in the continuation phase was obtained with escitalopram (21.1%) and the worst results were found with venlafaxine (4.65%) and citalopram (4.8%). Regarding ICER, the best cost-effective strategy was found with escitalopram. Duloxetine had the lowest cost-effectiveness ratio and citalopram was considered as a dominated strategy. The univariate sensitivity analysis showed that, regardless of the evaluated parameter, escitalopram continued to behave as the strategy with the best outcome and citalopram again presented itself as the worst strategy in all parameters.

We can conclude that escitalopram is the most cost-effective drug for the treatment of DD for patients assisted by SES-RS.

Through this research it was possible to conclude that PGB presents a reduction in depressive symptoms, mainly in cases of depression associated with GAD. Escitalopram is the most cost-effective drug among the drugs dispensed by SES-RS for the treatment of DD.

The treatment of depression is essential to reduce the damage to the population and the cost of treatment can be considered low in relation to the benefits brought. For this to happen, updated public policies are needed that include specific protocols for the treatment of depression with sufficient medication that are available to users.

Keywords: depression, depressive symptoms, depressive disorder, antidepressant, systematic review, cost-effectiveness, pharmacoeconomic, citalopram, escitalopram, duloxetine, paroxetine, sertraline, venlafaxine, pregabalin.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na tese de doutorado intitulada “Medicamentos para o tratamento de depressão: revisão sistemática e análise de custo-efetividade”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 30 de setembro de 2022.

O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigos
3. Conclusões e Considerações Finais.

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

A depressão é considerada uma doença crônica, com prevalência mundial entre 3,7% a 4,4% e representa um dos principais problemas de incapacitação no mundo (Institute of Health Metrics and Evaluation; World Health Organization 2017) . Devido às imposições causadas pela pandemia de Covid-19 estima-se que houve um aumento de cerca de 27% nos casos de transtorno depressivo maior (TDM) no mundo, sendo que países em desenvolvimento como o Brasil tenham sido mais afetados (Santomauro et al. 2021).

A depressão é um transtorno heterogêneo com um curso altamente variável, resposta inconsistente ao tratamento e nenhum mecanismo plenamente estabelecido (Belmaker e Agam 2008). Algumas hipóteses para o mecanismo da depressão vêm sendo apresentadas; a primeira, sugerida na década de 50, trata da deficiência de monoamina, mas atualmente sabe-se que o mecanismo é mais complexo e estaria relacionado a processos biológicos, psicológicos, ambientais e genéticos (Bondy 2002; Miguel e Forlenza 2012).

Existem muitas formas de classificar a depressão conforme sua apresentação, sendo que a mais comum e clássica é o TDM (Miguel e Forlenza 2012). Para diagnosticar o TDM, é necessária uma explícita mudança de humor, caracterizada por tristeza ou irritabilidade e acompanhada por pelo menos várias alterações psicofisiológicas, como distúrbios no sono, apetite ou desejos sexuais; constipação; perda da capacidade de experimentar prazer no trabalho ou com amigos; choro; pensamentos suicidas; e desaceleração da fala e ação. Estas alterações devem durar no mínimo duas semanas e interferir consideravelmente no trabalho e nas relações familiares (Belmaker e Agam 2008).

O tratamento da depressão é dependente do diagnóstico adequado, para isso são utilizadas combinações entre farmacoterapia, psicoterapia, psicoeducação e/ ou suporte social (Miguel e Forlenza 2012). Em relação a abordagem farmacoterapêutica, os medicamentos antidepressivos são

amplamente utilizados e são considerados efetivos nas fases agudas das depressões moderadas a graves (Fleck et al. 2009).

Além dos medicamentos antidepressivos, que já possuem ação conhecida no tratamento da depressão, medicamentos de outras classes farmacológicas têm sido investigados para uso em transtornos de saúde mental, como por exemplo os gabapentinóides (Anderson et al. 2014; Biyik et al. 2013; Karaiskos et al. 2013; Olivares et al. 2015; Sabatowski et al. 2004; Schaffer et al. 2013; Stein et al. 2008; Vitali et al. 2013).

A Diretriz da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Fleck et al. 2009), recomenda a individualização do tratamento farmacológico, sugerindo o uso de fármacos bem tolerados e seguros como Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS), e também sugere mirtazapina, reboxetina e venlafaxina. Os fármacos tricíclicos e a venlafaxina estão recomendados em casos de depressão grave em pacientes hospitalizados.

A depressão ainda não está contemplado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde; no entanto, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou recentemente informe de Monitoramento do Horizonte Tecnológico de medicamentos para o tratamento do TDM (de Melo et al. 2022), visando identificar novas tecnologias. Dentre as novas tecnologias que o informe aborda, já estão aprovados com critérios específicos para uso no Brasil dois medicamentos, a escetamina e o bexpriprazol.

Fica a cargo dos Estados e Municípios organizarem a forma de dispensação dos medicamentos antidepressivos que constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (Ministério da Saúde 2022). Os medicamentos que a RENAME contempla são amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina.

No Estado do Rio Grande do Sul, a Secretaria Estadual de Saúde (SES-RS) fornece à população medicamentos que fazem parte do componente especializado; no entanto, o órgão também adquire medicamentos com recursos próprios para atender ordens judiciais para contemplar o tratamento

de pacientes que não encontram os medicamentos necessários na RENAME. Dentre os medicamentos adquiridos para atender essas ordens estão os antidepressivos e a pregabalina (PGB), um anticonvulsivante que tem sido utilizado em CID's diversos, inclusive para transtorno depressivo recorrente de forma *off label*.

O uso *off label* de medicamentos como a PGB no tratamento de outras doenças que não aquelas aprovadas pela agência reguladora de medicamentos por vezes é necessário em determinadas condições clínicas; entretanto, o uso sem autorização dos órgãos de saúde não apresenta garantias de benefício do medicamento. O uso *off label* será justificado quando forem realizados estudos comparativos evidenciando sua eficácia e segurança ou custo-efetividade sobre as alternativas existentes (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2012).

A SES-RS ainda disponibiliza uma lista de medicamentos especiais fornecidos por via administrativa para tratamento de doenças prevalentes no estado e que não são contemplados pelo Ministério da Saúde. Nesta lista de medicamentos especiais consta o antidepressivo sertralina.

Este trabalho fez parte do projeto “Avaliação da eficácia, segurança e custos associados a medicamentos fornecidos por via administrativa ou judicial pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS)” dentro do Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS). O projeto visou avaliar a eficácia, segurança e custos associados aos medicamentos fornecidos em caráter especial pela SES-RS e medicamentos mais judicializados no estado do Rio Grande do Sul (RS).

Em vista disso, os objetivos deste trabalho são avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da PGB nos sintomas depressivos associados a outras doenças e a relação de custo-efetividade dos medicamentos antidepressivos adquiridos pelo Estado do Rio Grande do Sul para tratamento da depressão.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Depressão

3.1.1 Caracterização da patologia

O termo depressão pode caracterizar diversas condições, por exemplo, pode representar um sintoma, uma síndrome ou um transtorno mental (Miguel e Forlenza 2012). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como TD a presença das seguintes características no indivíduo: tristeza, perda de interesse ou prazer, culpa ou baixa auto-estima, distúrbio do sono ou apetite, cansaço e falta de concentração. Este transtorno pode ter longa duração ou ser recorrente, impactando negativamente na capacidade laboral ou escolar do indivíduo e na capacidade de lidar com o cotidiano (World Health Organization 2017). Já o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) classifica os TD's em nove tipos, que possuem em comum a presença de humor triste, vazio ou irritável, junto de mudanças somáticas e cognitivas que atingem significativamente o paciente. As principais diferenças para denominar os TD's são a duração, momento ou a origem (Black e Grant 2014).

A OMS considera que a depressão pode ser subdividida em duas categorias: TDM ou episódio depressivo; e distímia. O TDM ou episódio depressivo é caracterizado pela presença de humor depressivo, perda de interesse e prazer, e falta de energia. A depressão será caracterizada como leve, moderada ou grave conforme o número e gravidade dos sintomas. A distímia é uma forma leve de depressão mas que ocorre de forma crônica, os sintomas são semelhantes aos do transtorno depressivo, porém são menos intensos mas mais duradouros (World Health Organization 2017).

O DSM na sua quinta edição (DSM-V) altera alguns aspectos da sua versão anterior no que tange ao TD e passa a separá-los dos transtornos bipolares (Black e Grant 2014). Além disso, o especificador “ansiedade angustiante” reconhece que a ansiedade é fator presente nos episódios de depressão. No quadro 1, extraído da diretriz elaborada pelo grupo *Canadian*

Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) (Lam et al. 2016), são apresentadas as principais diferenças entre as edições do DSM.

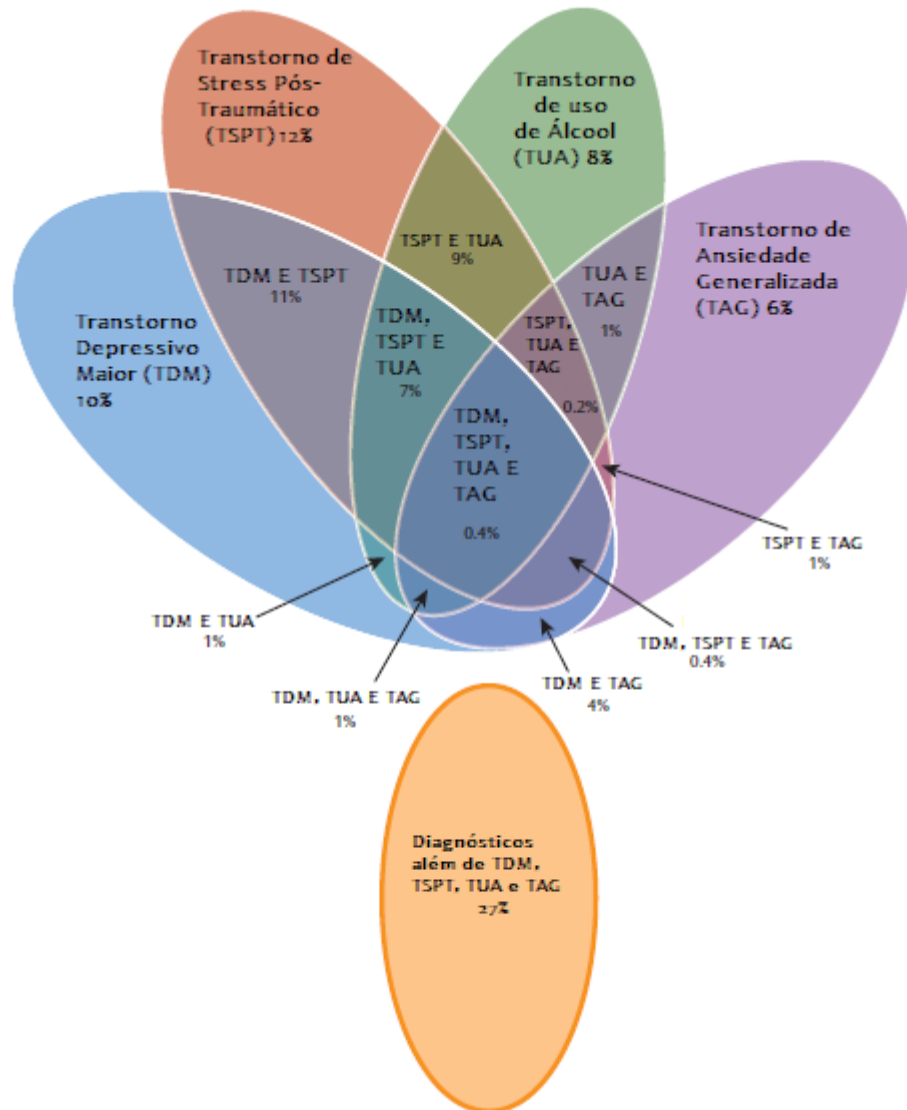
Quadro 1. Principais diferenças entre DSM-IV para DSM-V na caracterização dos TD's (Lam et al. 2016).

DSM- IV	DSM- V
Especificador de episódio de TDM - com início no pós-parto	Novos especificadores de episódio de TDM - com ansiedade angustiante - com características mistas - suicídio - com início no periparto
o luto por mais de 2 meses é critério de exclusão para TDM	critério de “exclusão de luto” removido, pois passa-se a entender que o luto pode durar mais de dois meses e não é diferente de outros estressores significantes ou perdas que possam precipitar um episódio de depressão maior
Transtorno disfórico pré-menstrual - constava no apêndice do manual	Transtorno disfórico pré-menstrual - incluído como diagnóstico
Transtorno distímico, “depressão dupla” - episódio de depressão maior sobreposto ao transtorno distímico	Transtorno depressivo persistente - preenche os critérios de episódios de depressão maior - Distímia quando não preenche os critérios para episódio de depressão maior

Mesmo com as pequenas alterações dos critérios para o TDM do DSM-IV para o DSM-V, a confiabilidade no diagnóstico demonstrada por estudos de campo para o DSM-V realizados nos Estados Unidos e Canadá foi considerada questionável entre os avaliadores (Regier et al. 2013), pois obteve um valor kappa igual a 0,25 (IC 95% 0,13-0,36). Vale ressaltar que os diagnósticos para transtorno de saúde mental de forma isolada ocorrem na minoria das vezes, como demonstra a figura 1, através das prevalências das comorbidades combinadas, o que justifica essa dificuldade de “enquadrar” o

paciente em apenas um transtorno. Por exemplo, mais de 5% dos pacientes diagnosticados com TDM compartilham também o diagnóstico de TAG.

Figura 1. Comorbidades de TDM, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno de uso de álcool e TAG (Regier et al. 2013).



^a Rates are average weighted percentages from Houston VA/Menninger (N=264).

Os TD's podem ser classificados em:

- Transtorno disruptivo de desregulação do humor;
- TDM, episódio único;

- TDM, episódio recorrente;
- TD persistente (distímia);
- Transtorno disfórico pré-menstrual;
- TD induzido por substância/medicamento;
- TD devido a outra condição médica;
- Outro TD especificado;
- TD não especificado (Black e Grant 2014).

O transtorno disruptivo de desregulação do humor tem como principal característica a irritabilidade crônica grave expressa principalmente por duas formas: explosões de raiva e humor persistentemente irritável ou zangado, sendo mais prevalente entre os adultos (Black e Grant 2014).

O TDM caracteriza-se como a condição clássica dentre os TD's. São três os critérios que caracterizam o diagnóstico de TDM. O primeiro critério seria o indivíduo apresentar cinco ou mais das seguintes condições: humor deprimido, perda do interesse ou prazer, alterações significativas de peso, alterações no sono, alterações psicomotoras (agitação ou retardo), fadiga ou perda de energia, sentimento de culpa ou inutilidade, diminuição da capacidade de pensar ou de se concentrar, pensamento recorrente de morte ou ideação suicida ou tentativa/plano de suicídio. Os sintomas devem acontecer por quase todos os dias dentro do período de duas semanas, exceto a perda de peso e a ideação/tentativa de suicídio. Pelo menos os sintomas humor deprimido ou perda de interesse ou prazer devem estar presentes entre os cinco sintomas apresentados. O segundo critério definido seria que esses sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo em áreas importantes da vida do sujeito. O terceiro e último parâmetro está condicionado ao fato de que o episódio não esteja relacionado a utilização de substância ou outra condição médica (Black e Grant 2014).

Os episódios depressivos podem variar de gravidade e curso, sendo classificados como leve, moderado, grave, com características psicóticas, em remissão parcial e em remissão completa. A classificação leve pode ser considerada quando os sintomas são poucos o suficiente para realizar o diagnóstico, causando pouco prejuízo social ou profissional e é administrável.

A classificação moderada está entre a classificação grave e leve em sintomas, intensidade e prejuízo funcional. A classificação grave ocorre em situações onde o número de sintomas é muito superior aos necessários para realizar o diagnóstico, tem intensidade que causa grave sofrimento e não é manejável, apresentando importante prejuízo no funcionamento social e profissional. Além disso, pode ser classificado como um episódio único, ou como episódio recorrente, que é quando há um intervalo de pelo menos dois meses consecutivos entre episódios isolados (Black e Grant 2014).

O comportamento suicida é provável nos episódios depressivos maiores. O maior risco para completar suicídio é apresentado por indivíduos do sexo masculino, que vivem sozinhos, que são solteiros ou que apresentam ter desesperança acentuada. Entre mulheres o risco de tentativas é mais alto do que entre os homens, mas o risco de suicídio completo é mais baixo. Mesmo sendo mais prevalente entre mulheres, o transtorno se desenvolve de modo semelhante entre os gêneros, assim como os sintomas e os resultados do tratamento (Black e Grant 2014).

Comorbidades que ocorrem com frequência junto ao TDM são transtornos relacionados a substâncias, transtorno do pânico, transtorno obsessivo compulsivo, anorexia nervosa, bulimia nervosa, e transtorno da personalidade *borderline* (Black e Grant 2014).

O TD persistente, ou também nomeado como distímia, pode ser caracterizado como a persistência por no mínimo dois anos do TDM. Ou seja, o humor deprimido é presente na maioria do dia, consecutivamente por dois anos pelo menos e também está presente duas ou mais das seguintes características: alteração do apetite (para mais ou para menos), alterações no sono, fadiga ou cansaço, auto estima prejudicada, dificuldade de concentração ou de decisão, e falta de esperança (Black e Grant 2014).

3.1.2 Diagnóstico

Apesar de vastos estudos correlacionando achados neuroanatômicos, neuroendócrinos e neurofisiológicos do TDM, ainda não se tem um teste

laboratorial que apresente sensibilidade e especificidade para detectar este distúrbio (Black e Grant 2014).

Os aspectos culturais podem influenciar no diagnóstico do TD. Na maioria dos países grande parte dos casos não é identificado pela atenção primária, sendo que queixas de somatização são mais prevalentes, e dentre os sintomas dos critérios do DSM-V, insônia e perda de energia são os que estão entre os mais presentes (Black e Grant 2014).

Uma alternativa aos sistemas de classificação para diagnóstico atuais, é o projeto *Research Domain Criteria* (RDoC), que faz parte do *National Institute for Mental Health* dos Estados Unidos. Esse grupo de pesquisa tem procurado adaptar os diferentes aspectos que envolvem os diagnósticos em saúde mental, levando em conta as várias dimensões, desde a genômica até o comportamento, sendo mais amplo nos seus critérios e procurando por mais precisão no diagnóstico para uma melhor escolha terapêutica (Insel 2014). O projeto RDoC propõe a análise através de construtos, definindo fenótipos clínicos relacionando-os com marcadores biológicos e desfechos clínicos (Ahmed et al. 2018). Para a depressão, o construto utilizado é o que o grupo denomina como valências negativas da perda, buscando compreender a doença de forma integrativa, desde os genes até o ambiente em que o indivíduo se desenvolve (Woody e Gibb 2015).

Em geral, as escalas psicométricas são os instrumentos utilizados para avaliar a depressão. Conforme a pontuação obtida em cada aplicação do instrumento é possível indicar o nível de intensidade do TD e auxiliar o profissional de saúde a traçar as estratégias na condução do tratamento.

O Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory* - BDI) (Beck 1961), criado em 1961, tem como objetivo medir a intensidade da depressão por meio de autorrelato. O instrumento tem 21 itens com quatro alternativas onde é possível ter uma variação de pontos de 0 a 3. Os níveis de intensidade de depressão são classificados em mínimo (score de 0-9), leve (score de 10-16), moderada (score de 17-29) e severa (score de 30-63) (Cunha 2001).

A Escala de Avaliação de Hamilton para Depressão (*Hamilton Rating Scale for Depression* - HAMD) (Hamilton 1960) contempla 17 aspectos que avaliam o grau de depressão em pacientes previamente diagnosticados. A escala originalmente apresentava 21 itens, mas o próprio autor considerou retirar os 4 itens que tendiam mais a classificar o tipo de depressão e não sua gravidade. É utilizada desde o ano de 1960 e é considerada padrão ouro na validação de outros instrumentos, sendo largamente utilizada em ensaios clínicos a fim de testar a eficácia de antidepressivos pelo fato de dar destaque aos sintomas somáticos e não aos sintomas cognitivos ou afetivos. Os aspectos negativos desta escala estão relacionados a falta de padronização da escala com 17 itens e a falta de um consenso para um ponto de corte que diferencie a gravidade do TD. Geralmente, na prática clínica, considera-se grave escores acima de 25 pontos; moderado para escores entre 18 e 24 pontos, e leve escores entre 7 e 17 pontos (Freire et al. 2014).

A Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery e Asberg (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* - MADRS) (Montgomery e Åsberg 1979) foi publicada em 1979, trazendo no título a informação de que seria uma nova escala projetada para ser mais sensível a mudança. Este instrumento abrange 10 itens, a cada um deles é atribuído uma pontuação que pode variar em 7 pontos. Os pacientes que pontuam 7 a 19 pontos são considerados como apresentando depressão leve; 20 a 34 pontos, depressão moderada; acima de 35 pontos, classifica-se como depressão severa.

A escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale* - HADS) permite aferir níveis de ansiedade e depressão pois ela é subdividida em duas subescalas que permitem avaliar os dois aspectos separadamente. A subescala HADS-D avalia depressão e a subescala HADS-A avalia ansiedade. O instrumento apresenta um total de 14 questões de múltipla escolha, sendo 7 questões que avaliam ansiedade e 7 questões que avaliam depressão, onde as respostas variam em escores de 0 a 3 pontos. Foi desenvolvida para ser um instrumento autoavaliativo possível de ser utilizado em ambientes ambulatoriais. Pontuações nas subescalas variam de 0 a 21 pontos, para escores abaixo de 8 pontos o indivíduo não apresenta transtorno,

8 a 10 pontos é considerado transtorno leve, 11 a 14 pontos é considerado transtorno moderado e 15 a 21 pontos é considerado transtorno severo (Zigmond e Snaith 1983).

3.1.3 Prevalência da depressão

A prevalência mundial da depressão é considerada muito alta (Kupfer et al. 2012). No intervalo entre os anos 2005 a 2015, o número de pessoas com depressão aumentou em 18,4%, valor que chama a atenção para a necessidade de políticas de saúde que contemplem esse transtorno. A OMS estimou que no ano de 2015 a prevalência mundial de indivíduos com depressão era de 4,4%, sendo mais comum em mulheres (5,1%) do que em homens (3,6%). A prevalência varia conforme a faixa etária. As taxas mais altas encontradas referem-se a adultos mais velhos, entre 55 e 74 anos, quando as prevalências alcançam taxas de 7,5% e 5,5% para mulheres e homens, respectivamente (World Health Organization 2017).

As regiões que concentram as maiores prevalências para depressão são o Sudeste da Ásia e o Oeste do Pacífico, com 21% e 27% dos casos, respectivamente. A África é a região que apresenta a menor prevalência com 9% dos casos. (World Health Organization 2017).

No Brasil, as prevalências encontradas para TD's variam de 3,3% (James et al. 2018) a 4,1% (Lopes et al. 2016), podendo alcançar até 14% (Silva et al. 2014).

Em publicação que analisou os resultados sobre TD no estudo *Global Burden Disease* para o Brasil e seus estados nos anos de 1990 e 2017, verificou-se que para o ano de 2017 os estados da região Sul apresentaram os piores números em relação ao restante do país. Para o Rio Grande do Sul foi estimada uma prevalência de TD de 3,67%, acima da prevalência geral do país que foi de 3,30%, ficando o TD em terceira posição entre as dez causas de anos vividos com incapacidade (*years lived with disability* - YLD) para este estado (Bonadiman et al. 2020). A Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2019 apresenta valor ainda mais elevado, sendo de 10,2% entre os

brasileiros maiores de 18 anos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2020).

No ano de 2015, os TD's representaram um total de 50 milhões de YLD's mundialmente, e mais de 80% dessa carga ocorreu em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. O TD representa 7,5% de todo YLD, sendo considerada uma das três doenças mais prevalentes causadoras de perda de saúde não fatal por quase três décadas, as outras são dor nas costas e dor de cabeça (James et al. 2018; World Health Organization 2017).

3.1.4 Etiopatogenia da depressão

A teoria mais aceita para a etiopatogenia da depressão é a de que o episódio depressivo teria origem de uma complexa interação de processos biológicos, psicológicos, ambientais e genéticos (Miguel e Forlenza 2012).

Por um longo período a ideia defendida para a origem da depressão tratava da hipótese monoaminérgica. Essa hipótese sugeria que a depressão era causada por uma diminuição das monoaminas (noradrenalina, serotonina e dopamina) na fenda sináptica e que podem ser devido a inúmeros fatores envolvidos como a inibição de enzimas, depleção de triptofano da dieta, mutações que afetam a forma de enzimas neurotransmissoras, receptores com mau funcionamento, respostas inadequadas aos neurotransmissores ou até níveis reduzidos de substâncias mensageiras envolvidas (Belmaker e Agam 2008; Krishnan e Nestler 2008).

A figura 2 ilustra o mecanismo para a hipótese monoaminérgica (Belmaker e Agam 2008). A neurotransmissão monoaminérgica é mediada pela serotonina (5-hidroxitriptamina 1A [5-HT_{1A}] e 5-hidroxitriptamina 1B [5-HT_{1B}]) ou norepinefrina (NE) liberada pelos neurônios pré-sinápticos. A primeira etapa do mecanismo se dá pela síntese de serotonina (5-HT) a partir do triptofano mediada pela catálise da triptofano hidroxilase, a NE será sintetizada a partir da tirosina pela tirosina hidroxilase. A 5-HT e NE ficam então armazenados em vesículas no neurônio pré-sináptico e são liberados na fenda sináptica, afetando os neurônios pré-sinápticos e pós-sinápticos. A ação

sináptica dos neurotransmissores finaliza quando acontece a recaptação através dos transportadores específicos de 5-HT e NE e do controle por feedback da liberação através dos autorreceptores reguladores pré-sinápticos 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} para 5-HT e os autorreceptores α_2 -noradrenérgicos para NE (Belmaker e Agam 2008).

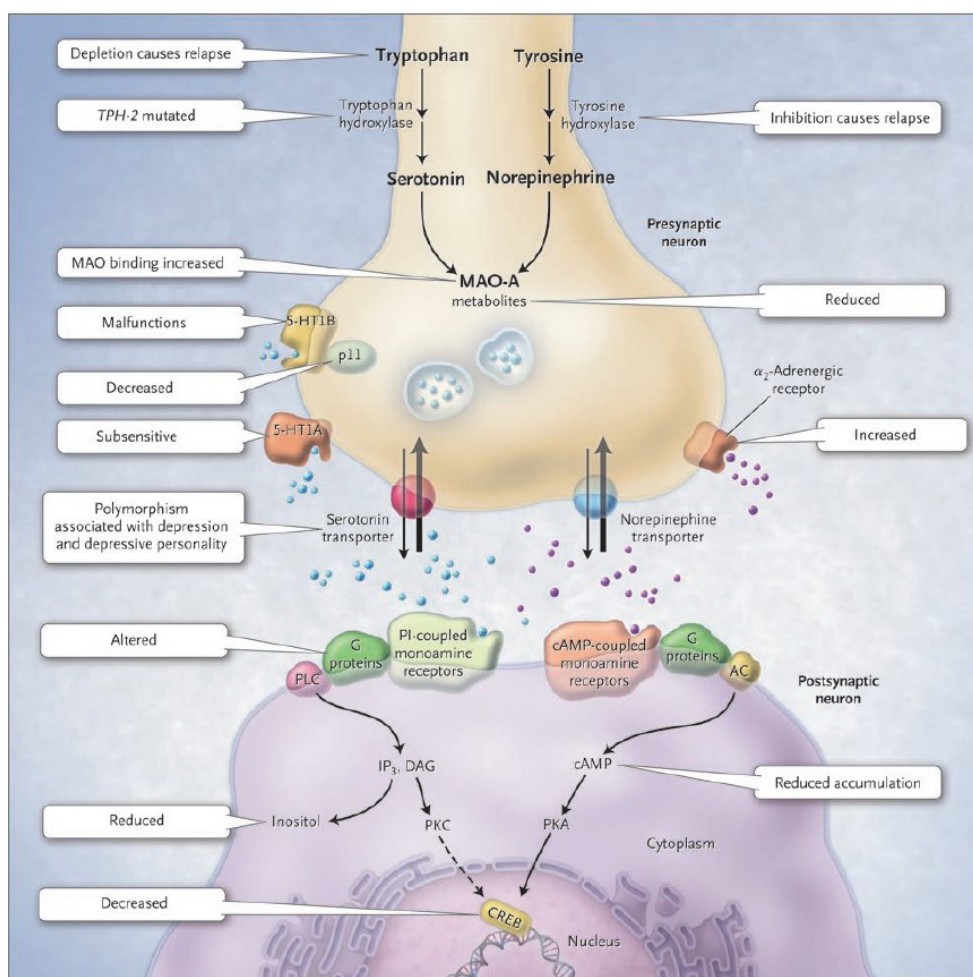


Figura 2. Mecanismo de hipótese de depressão por monoamina deficiência (Belmaker e Agam 2008).

Os neurotransmissores monoaminérgicos, além de estarem diretamente implicados no mecanismo da depressão, também estão relacionados com a ocorrência e desenvolvimento da dor, como por exemplo, pela ação analgésica devido a elevação da NE (Sheng et al. 2017). A 5-HT estaria relacionada a alterações no comportamento, transtorno de ansiedade,

esquizofrenia, dependência, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, e também transtorno do espectro autista (Lin et al. 2014).

Por ser considerado por tanto tempo o principal mecanismo compreendido para explicar a depressão, os medicamentos antidepressivos foram desenvolvidos para apresentar mecanismos de ação que aumentem os níveis de 5-HT na fenda sináptica (Hayashi e Su 2008). No entanto, percebeu-se que mesmo com o desenvolvimento de classes farmacológicas que atuavam de diferentes formas na fenda sináptica, esses fármacos não apresentavam uma ação terapêutica completamente eficaz, o que fez com que se pensasse em outros aspectos que estariam envolvidos na fisiopatogenia da depressão (Maletic et al. 2007).

Em uma revisão sistemática guarda-chuva que avaliou o papel da serotonina na depressão, foram encontrados resultados bem interessantes e que vem ao encontro das últimas teorias propostas para explicar o TD (Moncrieff et al. 2022). Segundo o referido estudo, não há evidências consistentes da existência de uma associação entre serotonina e depressão e também nenhuma sustentação da hipótese de que a depressão seria causada pela redução da atividade ou de concentração de serotonina. Outro achado do mesmo estudo é a possibilidade de que o uso de antidepressivos a longo prazo reduziria a concentração de serotonina (Moncrieff et al. 2022).

A proteína G e a adenosina monofosfato cíclico (AMP-c) também estariam envolvidos na etiopatogenia da depressão (Bondy 2002). As proteínas G são proteínas de ligação a nucleotídeos de guanina que frequentemente acoplam receptores de superfície dentro da membrana pós-sináptica para que seja possível a cascata de reações, já que as moléculas dos neurotransmissores não atravessam a membrana pós-sináptica. Portanto, a proteína G desempenha um papel essencial na sinalização transmembrana, pois modula vários sistemas efetores dentro das células. O AMP-c, um segundo mensageiro dentro da cascata de transdução de sinal, tem função de regular respostas biológicas e controlar funções cerebrais de curto e longo prazo pela regulação iônica de canais neuronais, modulação do receptor, liberação de neurotransmissores e, em última análise, potencialização

sináptica e sobrevivência neuronal. A interrupção de alguma dessas etapas dessa transmissão química pode representar um mecanismo crucial subjacente à depressão, até porque já está bem estabelecido que esses mecanismos são alvos da ação antidepressiva (Bondy 2002; Maletic et al. 2007; Willner et al. 2013).

Questões como a subsensibilização dos receptores 5-HT_{1A} e supersensibilização dos receptores 5-HT_{2A} (Miguel e Forlenza 2012), ou seja, um funcionamento inadequado desses receptores também poderia estar relacionado ao desenvolvimento de depressão. A subsensibilização ocorre pelo encurtamento do alelo do gene que expressa o transportador 5HTTLPR, o alelo curto produz menos transportadores 5HT liberando 5-HT na fenda sináptica de forma menos eficiente do que o alelo longo (Willner et al. 2013). A supersensibilização estaria relacionada a achados de aumento na densidade de receptores 5HT_{2A} no córtex de pacientes deprimidos post-mortem, o que poderia associar a uma diminuição na liberação de 5-HT (Willner et al. 2013).

A hipótese neurotrófica também sugerida como possível origem da depressão seria mediada pelo fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), onde o estresse e a vulnerabilidade genética elevam os esteróides glicocorticóides e alteram a plasticidade celular através da regulação negativa dos fatores de crescimento e da sensibilidade do receptor. O BDNF é uma proteína envolvida na manutenção celular, plasticidade, crescimento e morte (apoptose), também está relacionado ao fator de crescimento neural e é amplamente distribuído no cérebro, sendo que a desregulação no BDNF irá ocorrer sob condições de estresse crônico e depressão. A redução de fatores de crescimento, como o BDNF impacta negativamente no desempenho estrutural e funcional, e a elevação dos níveis de BDNF representaria a recuperação do TDM (Maletic et al. 2007).

A hipótese das citocinas sugere que processos inflamatórios e interações imunoneuronais estariam também envolvidos na depressão, o que é reforçado pela alta comorbidade com doenças inflamatórias (esclerose múltipla, HIV, doença inflamatória intestinal e artrite reumatóide) (Miguel e Forlenza 2012). As citocinas fazem parte de uma ampla categoria de proteínas

secretadas tanto pelo sistema imune quanto por células endoteliais, fibroblastos, células epiteliais e estromais, microglia e astrócitos no cérebro; e que tem um papel importante na sinalização celular (Himmerich et al. 2019; Maletic et al. 2007). Notou-se que em pacientes com depressão os níveis periféricos de interleucina (IL) IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 e fator de necrose tumoral (TNF) TNF- α estão elevados e o nível de interferon (IFN)- γ está diminuído em comparação com controles saudáveis (Himmerich et al. 2019). Essa elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias foi associada a perda de sensibilidade à insulina e aos receptores glicocorticóides, estabelecendo uma disrupção metabólica e neuroendócrina. Os sintomas gerados por essa disrupção são fadiga, perda de apetite e libido, e hipersensibilidade à dor (Maletic et al. 2007).

O estresse é responsável por liberar glicocorticóides, hormônios liberadores de corticotrofina e citocinas pró-inflamatórias. A resposta ao estresse na depressão está prejudicada pelo “desligamento” dos ciclos de *feedback* regulatórios por conta da interrupção da transmissão de 5-HT, NE e dopamina. A hiperatividade simpática contribui para a ativação imune e liberação de citocinas inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias podem diminuir o suporte neurotrófico e a neurotransmissão de monoaminas que levariam à apoptose neuronal e dano glial e essas alterações podem estar relacionadas com a etiologia da dor neuropática e TDM (Himmerich et al. 2019; Maletic et al. 2007; Raison et al. 2006).

Ainda nesta linha, onde TDM e estresse crônico estariam relacionados, evidências sugerem que isso ocorreria por um desequilíbrio de excitação-inibição no córtex pré-frontal, gerado por um déficit de transmissão sináptica inibitória para os principais neurônios glutamatérgicos. Foi detectado uma redução nos níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA), na enzima glutamato Descarboxilase 67 (GAD-67), no cérebro de pacientes com TDM e também em animais cronicamente estressados, além de redução na expressão de marcadores interneurônios GABAérgicos e alterações nos níveis de receptores GABA-A e GABA-B (Fogaça e Duman 2019).

O eixo endócrino hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) quando inflamado ou hiperativo apresenta função importante na etiologia da depressão (Iob et al. 2020; Stetler e Miller 2011). Esse eixo tem a função de gerenciar o estresse no corpo, onde o fator liberador de corticotrofina secretado pelo núcleo paraventricular do hipotálamo aumenta a secreção de adrenocorticotrofina (ACTH) pela hipófise e, posteriormente, o glicocorticóide é secretado pelo córtex adrenal, impactando as funções neurocomportamentais de várias regiões do cérebro. O eixo HHA forma um loop de *feedback* através de certas regiões do cérebro como o hipocampo e a amígdala. Sabe-se que o estresse crônico pode reduzir o tom inibitório no eixo HHA, resultando em hiperatividade do eixo HHA. Cerca de metade dos pacientes deprimidos apresentam hiperatividade do eixo HHA e tratamento crônico com antidepressivos muitas vezes reverte esse fenômeno (Lee et al. 2010).

Em relação ao componente genético, estima-se que a depressão tem uma herdabilidade de 40 a 50% e que as diferentes suscetibilidades entre os indivíduos estão relacionadas a epigenética devido a fatores ambientais (Miguel e Forlenza 2012). São mais de 20 genes que estão associados com o desenvolvimento de depressão e na maioria dos casos esses genes não estão diretamente relacionados as principais teorias para patogênese da depressão (Shadrina et al. 2018). Os genes que ultimamente tem mais se destacado são adenilciclase (ADCY3), galanina (GAL), e o gene CACNA1C que codifica um subtipo de canal de cálcio de baixa voltagem do subtipo alfa (Miguel e Forlenza 2012). Este último, CACNA1C, já era bem estabelecido na relação com desenvolvimento do transtorno bipolar e ultimamente vem sendo associado a transtornos como TDM, esquizofrenia e autismo (Moon et al. 2018).

Os fatores ambientais relacionados a etiopatogenia da depressão englobam desde substâncias psicoativas, alterações do ritmo circadiano e eventos traumáticos na infância (Miguel e Forlenza 2012).

O consumo de álcool, uma substância psicoativa depressora do sistema nervoso central, de forma regular ou pesada por adolescentes mostrou estar

associado ao risco de desenvolver sintomas e transtornos depressivos; e em adultos, o alcoolismo foi associado ao risco de aparecimento de TDM e distímia (McHugh e Weiss 2019).

O trauma na primeira infância está associado à depressão na vida adulta por meio de alterações no eixo HHA, particularmente pela hipofunção do receptor de glicocorticóide. Situações como negligência emocional, ou abuso sexual e físico, tem efeito sobre a probabilidade, gravidade e cronicidade da depressão maior (Malhi e Mann 2018).

O ritmo circadiano desajustado teria influência no desenvolvimento de depressão pela ligação com o sistema de monoaminas, pois esse sistema é influenciado pelo ritmo circadiano. Sabe-se que alterações do ritmo circadiano estão relacionadas com os transtornos de humor sazonais, devido a diminuição dos períodos de luz natural. Sintomas de transtorno de humor também podem apresentar-se como ritmo circadiano anormal, como por exemplo: ciclos de sono e vigília alterados, temperatura corporal, pressão arterial e várias funções endócrinas (Lee et al. 2010).

3.2 Farmacologia no tratamento da depressão

Os medicamentos desenvolvidos para tratar a depressão partiram de observações na utilização de dois medicamentos, a reserpina e a iproniazida. A reserpina, medicamento utilizado no tratamento da hipertensão, causava uma síndrome muito parecida com a depressão, através do seu mecanismo que agia diminuindo os níveis pré-sinápticos de NE, 5-HT e dopamina (Belmaker e Agam 2008; Bondy 2002; Krishnan e Nestler 2008; Malhi e Mann 2018). A iproniazida, utilizado no tratamento da tuberculose também foi chave para a compreensão da origem biológica da depressão. Este medicamento causava um aumento nas concentrações de NE e 5-HT através da inibição da enzima monoaminoxidase (MAO), causando euforia e comportamento hiperativo (Bondy 2002; MERCK 2021).

A partir desses achados ocorridos na metade do século XX é que se fundamentou o desenvolvimento de drogas para a farmacoterapia da

depressão, os antidepressivos, medicamentos que tinham como alvo o aumento da neurotransmissão monoaminérgica (Malhi e Mann 2018; Schulz e Macher 2002). No entanto, com o desenvolvimento de pesquisas percebeu-se que não era somente este o mecanismo de ação que seria suficiente para o tratamento da depressão e mais medicamentos foram sendo desenvolvidos.

Atualmente estão disponíveis as seguintes classes de antidepressivos:

- Inibidores seletivos da recaptação da 5-HT (ISRS);
- Inibidores seletivos da recaptação de 5-HT e NE (ISRSN);
- Antagonistas dos receptores de 5-HT;
- Inibidor da recaptação de dopamina e NE;
- Antidepressivos heterocíclicos;
- Inibidores da MAO (IMAO);
- Antidepressivo melatonérgico;
- Fármacos do tipo cetamina (Bruton LL, e Hilal-Dandan R. 2018; MERCK 2021).

Os ISRS's são considerados antidepressivos de segunda geração (Schulz e Macher 2002). Essa classe age bloqueando a recaptação, aumentando e prolongando a neurotransmissão serotoninérgica. Os ISRS's são seletivos na inibição do transportador de 5-HT em relação ao transportador de NE. O tratamento com ISRS's provoca efeitos considerados importantes a longo prazo como aumento da sinalização do AMP cíclico e fosforilação do fator de transcrição nuclear CREB, aumentos na expressão de BDNF e aumentos da neurogênese, o que tem impacto benéfico na resposta terapêutica final (Bruton LL e Hilal-Dandan R. 2018).

Os ISRS's são considerados a classe mais prescrita para o tratamento da depressão, devido a sua segurança, eficácia e tolerabilidade, além de ser empregado em outros transtornos de humor como TAG, transtorno bipolar e transtorno obsessivo compulsivo. Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados ao seu próprio mecanismo de ação e podem ser descritos como xerostomia, sedação, constipação, retenção urinária e danos cognitivos (Chu e Wadhwa 2022). São exemplos de fármacos da classe dos ISRS's com

registro no Brasil a fluoxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina, paroxetina (Ministério da Saúde 2012).

Os ISRSN's agem inibindo a recaptação de 5-HT e NE, tendo baixa afinidade pelos receptores de dopamina (Bruton LL e Hilal-Dandan R. 2018; Ministério da Saúde 2012). Esta classe de medicamentos foi desenvolvida a fim de ser superior aos ISRS's, fornecendo uma melhor resposta ao tratamento. Os efeitos adversos mais comuns entre eles são: náusea, vômitos, insônia, vertigem e cefaleia, e que tendem a reduzir nas primeiras semanas de uso (Ministério da Saúde 2012). Os medicamentos representantes desta classe são a venlafaxina, a desvenlafaxina, a duloxetina, o milnacipram e o levomilnacipram (Bruton LL, e Hilal-Dandan R. 2018).

Os antagonistas dos receptores da 5-HT agem bloqueando o receptor de 5-HT do tipo 2 e inibem a recaptação de 5-HT e NE. Estes fármacos apresentam ação antidepressiva e ansiolítica, e uma vantagem em relação a outras classes é que não tem como efeito adverso a disfunção sexual. São indicados principalmente em casos em que o paciente apresenta insônia, apresentando como principais efeitos adversos a xerostomia, aumento de apetite e ganho de peso (Ministério da Saúde 2012). São exemplos dessa classe de medicamentos a mirtazapina, mianserina, trazodona e nefazodona (MERCK 2021).

O fármaco bupropiona é classificado como inibidor da recaptação de dopamina e NE. Seu mecanismo de ação ocorre através da inibição da recaptação de transportador de dopamina e NE, melhorando a neurotransmissão de dopamina e NE, além de estar relacionado a liberação pré-sináptica de NE e dopamina e em atuar no transportador vesicular de monoaminas. A bupropiona é empregado no tratamento da depressão, prevenção de TD sazonal, e como tratamento para cessação do tabagismo (Bruton LL, e Hilal-Dandan R. 2018). Os principais efeitos adversos são cefaleia, insônia, ansiedade, irritabilidade, distúrbios visuais, xerostomia, constipação, náusea e perda moderada de apetite (Ministério da Saúde 2012).

Antidepressivos heterocíclicos contemplam os antidepressivos tricíclicos, tricíclicos modificados e tetracíclicos (MERCK 2021). O

mecanismo de ação desta classe ocorre pelo aumento de NE e 5-HT na fenda sináptica através da redução da recaptação de NE e 5-HT. A desipramina, a nortriptilina e a maprotilina exercem uma maior atividade noradrenérgica; e a amitriptilina, a clomipramina e a imipramina uma maior atividade serotoninérgica. O possível bloqueio dos receptores colinérgicos, muscarínicos e histaminérgicos estão relacionados a maioria dos seus efeitos adversos que são constipação, xerostomia, visão turva, sedação e retenção urinária, ganho de peso, arritmias, hipotensão ortostática, redução do limiar convulsivo e danos cognitivos e disfunção sexual (Bruton LL, e Hilal-Dandan R. 2018; Ministério da Saúde 2012). Apesar de ser uma das classes precursoras no tratamento da depressão (Kupfer 2005), atualmente é a menos utilizada na prática clínica (Ministério da Saúde 2012) e a que provoca mais efeitos colaterais graves (Bruton LL, e Hilal-Dandan R. 2018). Os medicamentos desta classe com registro no Brasil são: amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina e nortriptilina (Ministério da Saúde 2012).

Os IMAO's têm como mecanismo de ação a inibição de forma não seletiva e irreversível tanto da enzima MAO-A quanto da MAO-B, que estão armazenadas nas mitocôndrias e metabolizam monoaminas, como 5-HT e NE (Bruton LL, e Hilal-Dandan R. 2018). Os efeitos adversos provocados pelos IMAO's são mais graves e frequentes que os observados com as demais, são exemplos de efeitos adversos mais frequentes dessa classe: hipotensão ortostática, cefaleia, disfunção sexual e mioclonias (Miguel e Forlenza 2012). Os medicamentos desta classe com registro no Brasil são a selegilina e a tranilcipromina (Ministério da Saúde 2012).

O antidepressivo melatonérgico é representado pelo fármaco agomelatina. A agomelatina apresenta estrutura análoga a melatonina e age como agonista da melatonina e como antagonista do receptor de 5HT_{2c}, este receptor ficando inibido irá resultar na liberação de NE e dopamina (Miguel e Forlenza 2012; Sansone e Sansone 2011). A ação melatonérgica da agomelatina resincroniza o ritmo circadiano, além disso tem como vantagem apresentar menos efeitos adversos do que os outros antidepressivos. Os

efeitos adversos incluem cefaleia, náuseas, diarreia e elevação de enzimas hepáticas, que devem ser monitoradas (MERCK 2021).

Os fármacos do tipo cetamina são os mais recentes para o tratamento da depressão, e são indicados nos casos de depressão resistente e ideação suicida (de Melo et al. 2022; MERCK 2021). Seu mecanismo de ação é diferente das classes anteriormente citadas, não envolvendo os receptores monoaminérgicos (MERCK 2021).

A escetamina, fármaco recentemente aprovado pelas principais agências reguladoras, tem via de administração intranasal, diferente dos demais medicamentos das classes anteriormente citadas e o seu diferencial é o rápido efeito antidepressivo que pode ser alcançado em até 24 horas (Corrigger e Pickering 2019). O mecanismo antidepressivo deste medicamento ainda é incerto mas acredita-se que ele age como um antagonista não seletivo, não competitivo do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), e que age como um modulador do receptor de glutamato, levando a um aumento da sinalização entre as células, restaurando a função normal nas regiões cerebrais pelo aumento do glutamato do sistema nervoso central (Corrigger e Pickering 2019; de Melo et al. 2022). Os efeitos adversos associados a escetamina conhecidos até agora são tontura, dissociação, disgeusia, vertigem e náusea e estão relacionados a altas doses em longos períodos e que cessam com a interrupção do uso (Corrigger e Pickering 2019).

Além da escetamina, outro novo fármaco, o bexpiprazol, foi aprovado por agências reguladoras. No Brasil foi aprovado o uso de bexpiprazol como adjuvante no tratamento com outros antidepressivos, ele age como um modulador da atividade da 5-HT e dopamina, agindo como um agonista parcial nos receptores 5HT1A e dopamina D2 e como um antagonista nos receptores de 5HT2A e NE alfa-1B e alfa-2C (de Melo et al. 2022).

3.3 Pregabalina

A PGB é um fármaco que foi desenvolvido inicialmente para o tratamento de epilepsia e ao longo do tempo passou a ser utilizado em outras

indicações como: dor, fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (Sabatowski et al. 2004). Em estudos utilizando a PGB foram observados melhora em desfechos secundários com atividade nos sintomas de ansiedade (Feltner et al. 2008; Pande A.C. et al. 2003; Rickels K. et al. 2005; Sabatowski et al. 2004), e melhora das comorbidades relacionadas ao TAG como insônia, sintomas gastrointestinais e depressão (Frampton 2014).

A PGB tem estrutura semelhante ao GABA, porém não se liga diretamente aos receptores GABA-A ou GABA-B, e também não é metabolizada em um agonista do receptor GABA. A PGB age ligando-se a canais de cálcio pré-sinápticos dependentes de voltagem na subunidade alfa-2-delta nos tecidos do sistema nervoso central. Essa ligação da subunidade alfa-2-delta diminui a entrada de cálcio induzido pela despolarização nos neurônios e reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios (Taylor et al. 2007).

Alguns estudos avaliaram a ação da PGB em pacientes com depressão concomitante com outras condições, como por exemplo: TAG, fibromialgia e dor (12,60,64–69) (Arnold L.M. et al. 2015; Arnold L.M. et al. 2008; Cardenas D.D. et al. 2013; Feltner et al. 2008; Feltner D.E. et al. 2003; Gilron et al. 2011; Stein et al. 2008; Yilmaz B. et al. 2015), mas estudos avaliando o uso exclusivo de PGB em pacientes somente com depressão sem outras comorbidades concomitantes não estão disponíveis. Os estudos que avaliaram o uso de PGB no tratamento de sintomas depressivos associados a TAG analisaram a utilização de PGB como um adjuvante no tratamento com outros antidepressivos (Dold et al. 2022; Karaiskos et al. 2013; Olivares et al. 2015) e apenas um estudo que avaliou a PGB em pacientes com depressão unipolar como comorbidade ao TAG, a PGB não demonstrou eficácia (Fountoulakis K.N. et al. 2019).

No Rio Grande do Sul a SES-RS adquire e dispensa a PGB para atender as demandas de processos judiciais. Os processos judiciais tem como origem diversas condições clínicas dos indivíduos que o poder judiciário julga quando é competência do Estado atender, no entanto nem sempre são seguidos ou considerados os protocolos clínicos existentes. No caso dos

processos em que é fornecida a PGB são diversas as condições clínicas para as quais este fármaco é solicitado, algumas das condições são as que o medicamento já tem aprovação para uso clínico, ou seja, “*on-label*”. Porém, chama a atenção os processos em que a PGB é dispensada para o tratamento de depressão recorrente, caracterizando o uso “*off-label*” deste medicamento já que ainda não se tem disponível estudos que corroborem essa utilização.

3.4 Diretrizes para o tratamento da depressão

3.4.1 Tratamento farmacológico

As diretrizes clínicas para o tratamento farmacológico da depressão apresentam algumas divergências em suas recomendações por influência de fatores econômicos e socioculturais. Mesmo assim, convergem para a mesma recomendação para o uso dos ISRS’s como tratamento de primeira escolha, conforme revisão sistemática que avaliou as diretrizes clínicas mais importantes para o tratamento da depressão (Gabriel et al. 2020). Essa revisão sistemática incluiu seis diretrizes clínicas elaboradas por ministérios de saúde ou sociedades médicas de países como Chile, Colômbia, Inglaterra, Estados Unidos e Canadá.

A diretriz da Associação Médica Brasileira em versão revisada no ano de 2009 (Fleck et al. 2009) recomenda o uso de antidepressivos para pacientes com episódio depressivo moderado a grave como primeira linha de tratamento com ou sem a presença de fatores ambientais. A diretriz clínica para o tratamento de adultos com TDM do *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) (Kennedy et al. 2016) na versão do ano 2016, faz a mesma recomendação de que os medicamentos antidepressivos são eficazes no tratamento da TDM em grau de moderada a grave e que os antidepressivos de segunda geração são a primeira escolha.

Para a diretriz brasileira apenas nos casos de um primeiro episódio depressivo leve não devem ser considerados o uso de antidepressivos como tratamento de primeira linha. Porém, em episódios leves persistentes o antidepressivo pode ser testado, bem como situações em que o paciente

apresenta episódio depressivo leve com histórico de episódio depressivo moderado a grave deve-se considerar tratamento com antidepressivo (Fleck et al. 2009). A CANMAT traz orientação muito semelhante para estes casos de TDM de grau leve, recomendando que a escolha por farmacoterapia somente deve ser realizada em algumas situações específicas que envolvem preferência do paciente, uso prévio de antidepressivos, ou ausência de resposta para intervenções não farmacológicas (Kennedy et al. 2016).

A diretriz clínica da *American Psychiatric Association* (APA) para o tratamento de pacientes do TDM discorda das diretrizes antes mencionadas no que trata do uso de antidepressivos em casos leves a moderados. Neste documento, a recomendação inclui o uso de antidepressivos em casos leves a moderados (Gelenberg et al. 2010).

Segundo a diretriz brasileira os antidepressivos apresentam eficácia similar para a maioria dos pacientes, diferindo nos efeitos colaterais e potencial de interação com outros medicamentos. No que diz respeito à escolha do medicamento, a recomendação é que sejam escolhidos antidepressivos com boa tolerabilidade, seguros se ingeridos em excesso e mais prováveis de serem tomados nas doses prescritas, sendo sugeridos os ISRS's, mirtazapina, reboxetina e venlafaxina. Os tricíclicos e a venlafaxina devem ser considerados em pacientes hospitalizados com episódios depressivos graves (Fleck et al. 2009).

Para a CANMAT a decisão pelo antidepressivo deve basear-se pela experiência do médico e das percepções e preferências do paciente e recomenda como primeira linha de tratamento também os ISRS's, mas inclui outros antidepressivos como os ISRNS's, agomelatina, bupropiona, mirtazapina e vortioxetina. Como segunda linha de tratamento farmacoterapêutico o CANMAT recomenda TCAs, quetiapina, trazodona, moclobemida, selegilina, levomilnaciprano, vilazodona. A terceira linha de escolha inclui IMAO's e reboxetina. Um fluxograma para auxiliar a decisão é sugerido para a escolha do antidepressivo (Figura 3).

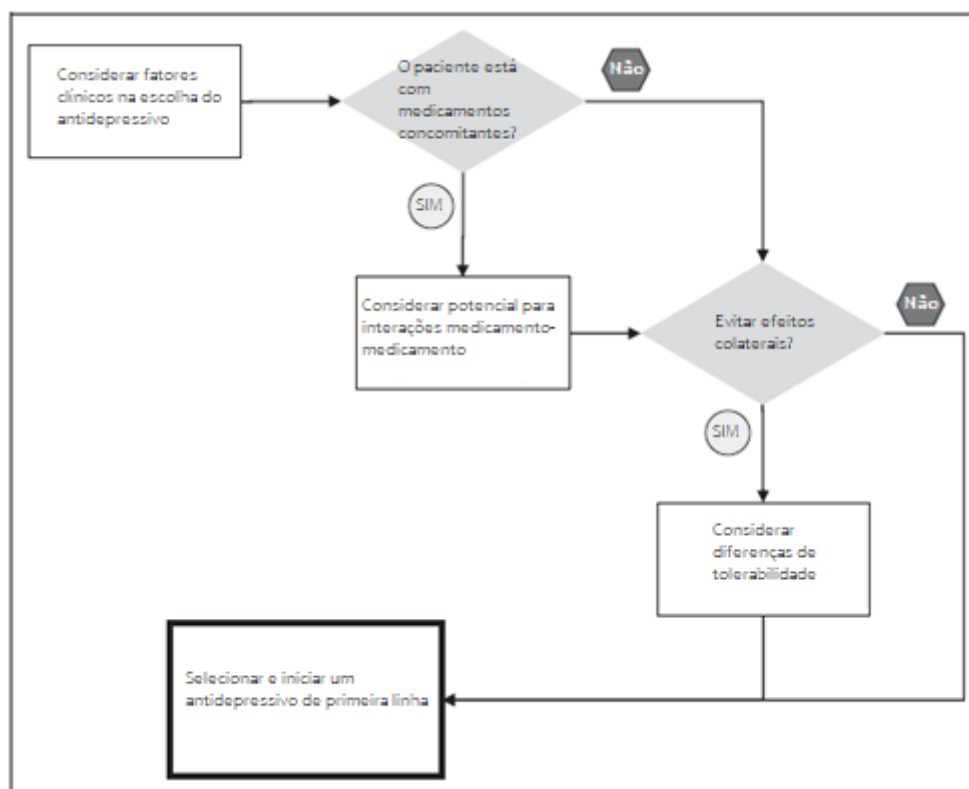


Figura 3. Fluxograma para escolha de antidepressivo. Extraído de Kennedy et al. 2016.

A diretriz da APA recomenda a utilização de medicamentos antidepressivos como primeira escolha no tratamento da depressão e considera que a escolha pelo medicamento deve basear-se nos efeitos colaterais previstos, na segurança ou tolerabilidade de forma individualizada, nas propriedades farmacológicas do medicamento, na forma como o paciente tenha respondido ao medicamento em episódios anteriores, no custo e preferência do paciente. Os medicamentos recomendados como primeira escolha são ISRS's, ISRSN's, mirtazapina ou bupropiona. IMAO's devem ser restritos a pacientes que não respondem a outros tratamentos (Gelenberg et al. 2010).

Nos casos em que o paciente não responde ao tratamento antidepressivo inicial a diretriz brasileira recomenda que após quatro semanas de tratamento seja verificada a dose e adesão ao tratamento, que seja realizada a revisão do diagnóstico, e que deva ser considerada a presença de fatores sociais. Nos casos em que os pacientes respondem parcialmente ao tratamento

antidepressivo, então deve-se estender o tratamento por mais duas semanas. Se, após essas ações a resposta não for adequada ao tratamento antidepressivo, considerar aumentar a dose do antidepressivo, ou substituir por outra classe de antidepressivos ou ainda considerar a mudança para IMAO em pacientes com sintomas atípicos. Ainda podem acontecer situações em que pacientes mais resistentes não responderão a um segundo antidepressivo; nesses casos, a recomendação pode envolver a inclusão de um agente potencializador, psicoterapia ou ainda eletroconvulsoterapia (Fleck et al. 2009).

O CANMAT sugere um fluxograma (Figura 4) para manejar as situações em que o paciente apresenta resposta inadequada ao tratamento antidepressivo. As recomendações se assemelham a diretriz brasileira com alguns pontos mais detalhados como, por exemplo, o passo 5 da figura que contempla os casos de depressão mais resistente em que deve-se disponibilizar períodos de avaliação mais longos para melhora, e no passo 7 da figura que recomenda que em depressões mais crônicas e resistentes, seja dada mais ênfase a melhora do funcionamento e qualidade de vida e menos ênfase na remissão dos sintomas (Kennedy et al. 2016).

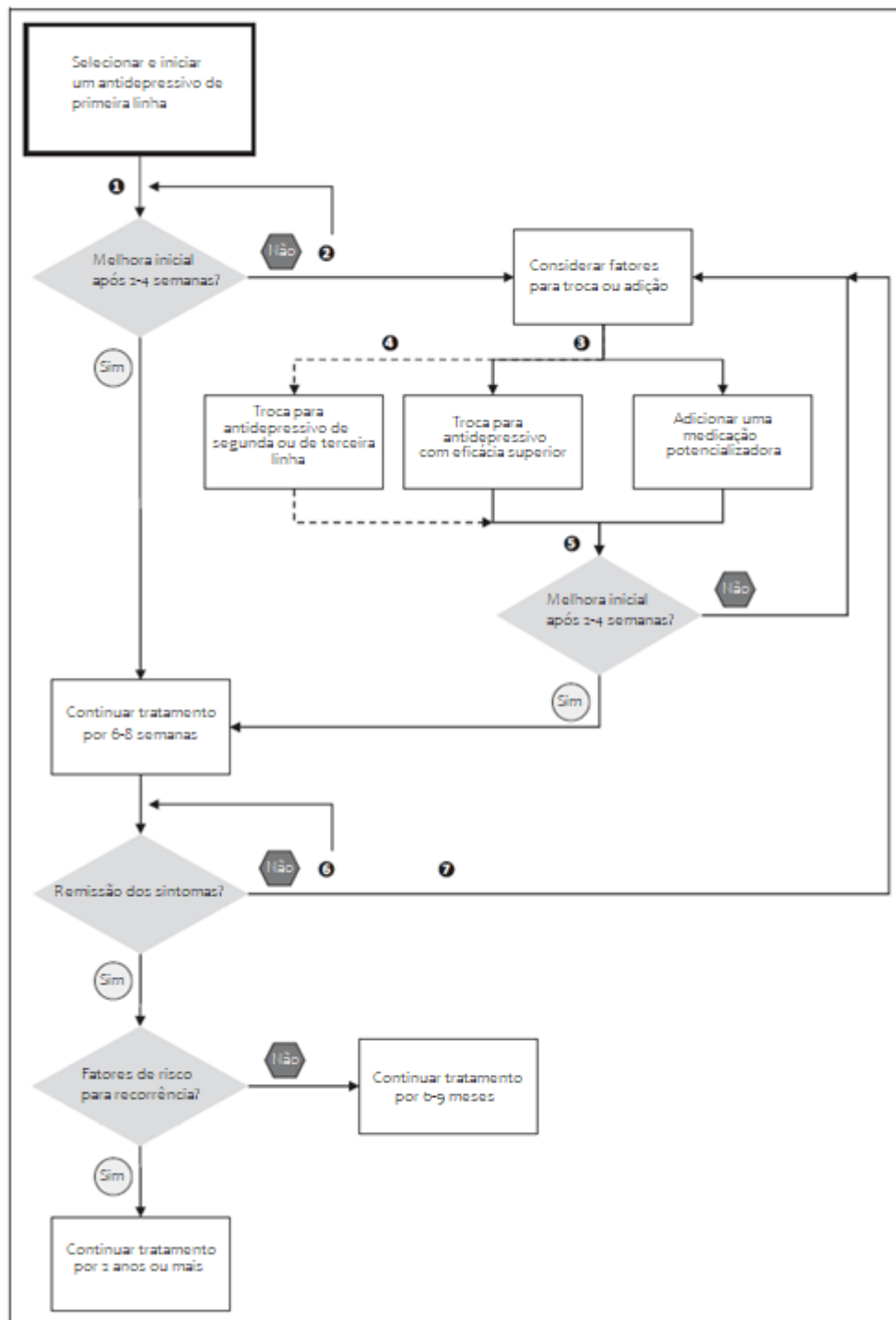


Figura 4. Fluxograma para manejo de resposta inadequada a antidepressivo. Extraído de Kennedy et al. 2016.

Em relação aos efeitos adversos, a APA traz na sua diretriz informações importantes sobre como manejar efeitos que podem surgir relacionados ao uso de determinado antidepressivo e que estão fortemente

relacionados ao abandono de tratamento. A primeira recomendação nestes casos é diminuir a dose do antidepressivo ou mudar para outro antidepressivo que não produza este mesmo efeito. Não ocorrendo sucesso, a diretriz recomenda estratégias adicionais como, por exemplo, paciente que faz uso de mirtazapina e passa a apresentar com efeito adverso hipercolesterolemia, a adição de estatina (Gelenberg et al. 2010).

O tratamento antidepressivo consiste de fase aguda, fase de continuação e fase de manutenção (Fleck et al. 2009; Gelenberg et al. 2010). Na fase de continuação o tratamento deve ser mantido por pelo menos seis meses e deve ser utilizada a mesma dose escolhida na fase aguda. A fase de manutenção se mantém por cinco anos mantendo a mesma dose da fase aguda (Fleck et al. 2009). A CANMAT identifica no tratamento antidepressivo a fase aguda que dura até a remissão dos sintomas, e a fase de manutenção que pode ter duração de seis meses a dois anos ou mais (nos casos de pacientes com fatores de risco associado à recorrência) (Kennedy et al. 2016).

As diretrizes brasileira, canadense e americana apresentam as mesmas recomendações em relação à retirada do antidepressivo, que deve ser realizada gradualmente conforme o período que o paciente faz uso do antidepressivo (Fleck et al. 2009; Gelenberg et al. 2010) e que só deve ser retirada de forma abrupta por motivos clínicos (Kennedy et al. 2016).

3.4.2 Tratamento não farmacológico

A diretriz brasileira recomenda o tratamento não farmacológico para o primeiro episódio de depressão leve com educação, suporte e solução de problemas e monitoramento para a persistência ou para o desenvolvimento de episódio depressivo moderado a grave. A psicoterapia específica para depressão (cognitiva e interpessoal) podem ser consideradas alternativas efetivas aos medicamentos em episódios depressivos leves a moderados; no entanto, em quadros de depressão muito grave as evidências para a psicoterapia são ausentes (Fleck et al. 2009).

A recomendação de psicoterapia também acontece em casos de resistência aos antidepressivos, após ajustes terapêuticos e uma segunda escolha de antidepressivo sem resposta terapêutica adequada. Em relação a eletroconvulsoterapia, a diretriz brasileira sugere como um dos últimos recursos em pacientes resistentes a antidepressivos, sendo mais eficaz que medicamentos antidepressivos (Fleck et al. 2009).

A CANMAT recomenda como primeira linha de tratamento em episódios depressivos de grau leve a psicoeducação, o autocuidado e o tratamento psicológico (Kennedy et al. 2016). Segundo a diretriz canadense tratamentos psicológicos em geral e terapia cognitivo-comportamental (TCC) em particular parecem ser igualmente eficazes para diferentes subtipos de depressão e que homens e mulheres têm benefícios com TCC semelhantes aos antidepressivos. Como o tratamento farmacológico apresenta melhora mais rápida que o tratamento psicológico, a farmacoterapia ainda pode ser preferida como tratamento inicial em casos graves e de alto risco (Parikh et al. 2016).

Como nas diretrizes anteriores, a APA também recomenda psicoterapia em casos de depressão leve a moderada, porém especifica quais tipos de terapia tem recomendação com confiança clínica substancial que seriam a terapia cognitivo-comportamental (TCC), psicoterapia interpessoal, e terapia de resolução de problemas no formato individual (Gelenberg et al. 2010).

A APA e a CANMAT recomendam o uso de eletroconvulsoterapia nos casos de depressão refratária em que farmacoterapia e psicoterapia não obtiveram sucesso, que apresentem outras comorbidades psiquiátricas e que necessitem de uma resposta rápida (Gelenberg et al. 2010; Parikh et al. 2016).

3.5 Impacto econômico e carga da depressão

Dentre os transtornos mentais a depressão representa a maior proporção de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY), com 37,3%. Dentre as 25 principais causas de DALY's, a depressão figurava em

13ª posição no ano de 2019. Quando a depressão é avaliada em relação a YLD, a depressão ocupa a segunda posição entre os 25 motivos causadores de YLD (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators 2022). Para o Brasil, segundo dados do *Global Burden Disease* para o ano de 2017, o TD ocupava a décima terceira posição para DALY's e a quarta posição para YLD's. A maior proporção de YLD foi observada na faixa etária de 15 a 64 anos e no sexo feminino e moradores da região Sul do país. O estudo também aponta que o número de pessoas com TD tende a aumentar, exigindo mais investimentos em saúde mental e que estudos epidemiológicos sobre TD em todo o território nacional podem contribuir para isso (Bonadiman et al. 2020).

O custo global anual estimado para a perda de produtividade causada por depressão e ansiedade é de cerca de 1,15 trilhão de dólares americanos por ano. Para aumentar a cobertura no tratamento destes transtornos seria necessário investir dentro do período dos anos 2016 a 2030 um total de 147 bilhões de dólares americanos, resultando num ganho líquido de 310 bilhões de dólares. Em países de baixa renda a abrangência de tratamento para depressão e ansiedade passaria de 7% para 33%; e em países de média renda, de 28% para 50%. Especificamente para o tratamento da depressão geraria um ganho líquido de produtividade econômica de 230 bilhões de dólares americanos (Chisholm et al. 2016).

O tratamento da depressão é eficaz, de baixo custo e custo-efetivo; no entanto, estes custos tornam-se elevados devido à alta prevalência, excesso de mortalidade, perda de produtividade, e questões sociais. Os benefícios do tratamento vão além do indivíduo acometido, pois estende-se a terceiros, como por exemplo: na assistência à saúde mental de uma mãe com depressão puerperal que impactará positivamente o desenvolvimento motor, cognitivo e afetivo da criança (Razzouk 2016).

Razzouk (2016) argumenta porque o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da saúde. A autora sugere que seriam necessários dados para conhecer se a cobertura atual oferece um tratamento efetivo e qual a taxa de remissão no país. A autora também estima o custo anual por pessoa do tratamento da depressão em R\$ 65 para casos

leves e R\$ 502 para casos moderados. Para a autora os custos com o tratamento da depressão seriam inferiores aos custos sociais e econômicos causados pela depressão.

É importante ressaltar que os dados até aqui apresentados são anteriores a pandemia de COVID-19, e que a ocorrência de depressão deve ter aumentado. Estima-se, através de revisão sistemática de dados entre janeiro de 2020 a janeiro de 2021 durante a pandemia de COVID-19, que a prevalência global de transtornos depressivos em 2020 era de 2,47% e após ajustes devido a pandemia passou para 3,15% e o impacto da depressão em relação ao DALY's passou de 497 DALY/ 100.000 pessoas para 634 DALY/ 100.000 pessoas. Para o Brasil, estima-se que a prevalência passou de 3,02% para 3,9% e 602,7 DALY/ 100.000 pessoas para 777,3 DALY/ 100.000 pessoas. Globalmente os impactos foram maiores entre mulheres e a população mais jovem (Santomauro et al. 2021).

3.6 Políticas públicas de medicamentos para depressão no Brasil

No Brasil são disponibilizados medicamentos antidepressivos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) através da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF). A PNAF é dividida em componentes conforme sua complexidade, são eles: componente básico, componente estratégico e componente especializado (Brasil. et al. 2002). Os medicamentos antidepressivos contemplados no componente básico são distribuídos à população sob a responsabilidade dos municípios, financiados pelas esferas municipal, estadual e federal e selecionados conforme a RENAME (Ministério da Saúde 2022). Atualmente na RENAME estão disponíveis os medicamentos amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina para o componente básico. No componente estratégico está disponível a bupropiona, no entanto esse medicamento está restrito ao programa para tratamento do Tabagismo pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde 2022; Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS 2015).

As secretarias estaduais de saúde são responsáveis por fornecer medicamentos do componente especializado, que são medicamentos solicitados via processo administrativo seguindo as orientações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT)(Ministério da Saúde et al. 2018). A Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS) disponibiliza um elenco de medicamentos especiais além dos medicamentos especializados, que são medicamentos para o tratamento de doenças prevalentes no Estado e que não são contemplados pelo Ministério da Saúde. A sertralina é o único medicamento antidepressivo que consta na lista de medicamentos especiais fornecidos pela SES-RS (Governo do Rio Grande do Sul 2022).

A depressão ainda não está contemplada pelos PCDT (Ministério da Saúde et al. 2018). Isso impõe algumas dificuldades no tratamento da depressão, pois são poucas as alternativas terapêuticas disponíveis o que faz com que o paciente precise adquirir o tratamento com recursos próprios ou ainda solicite judicialmente o tratamento junto ao SUS.

O Ministério da Saúde teve um gasto de 10,3% do seu orçamento para assistência farmacêutica com medicamentos judicializados no período de 2010-2019, representando 91,9% dos medicamentos adquiridos (Vieira 2021), e os medicamentos que atuam no sistema nervoso foram os mais solicitados, conforme revisão que analisou gastos com a judicialização de medicamentos no Brasil (Braga et al. 2021). No Rio Grande do Sul, conforme dados da SES-RS, 67,88% do orçamento de medicamentos do ano de 2019 foi destinado a atender medicamentos judicializados, e dentre estes estão medicamentos utilizados para o tratamento da depressão (Secretaria Estadual de Saúde 2020).

Ainda que o Brasil disponibilize antidepressivos no SUS, são necessários treinamento intensivo no reconhecimento precoce e tratamento adequado da depressão, implementação de protocolos clínicos e monitorização dos desfechos e padrões de qualidade da assistência a ser prestada aos pacientes (Razzouk 2016).

4. JUSTIFICATIVA

Os transtornos depressivos representam um problema de saúde pública mundial e que provocam prejuízos relevantes inclusive do ponto de vista econômico (World Health Organization 2017). Segundo dados do *Global Burden Disease*, o estado do Rio Grande do Sul apresenta prevalência de TD de 3,67%, maior que a prevalência nacional, de 3,3% (Bonadiman et al. 2020).

O SUS disponibiliza para a população os antidepressivos amitriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina. Por ser um elenco limitado, pacientes por vezes necessitam recorrer a processos judiciais em que a SES-RS é responsável em fornecer os medicamentos solicitados para atender essas ordens.

Segundo o relatório de gestão da SES-RS de 2019 as demandas judiciais comprometeram 67,88% dos recursos do estado com aquisição de medicamentos, correspondendo a 21,3% dos tratamentos dispensados. A forma como esse processo ocorre não necessita seguir protocolos ou recomendações, acontecendo de maneira que compromete a organização e logística da assistência farmacêutica, e acaba por destinar recursos financeiros que não estavam previstos para cumprir essas demandas. Este desequilíbrio entre medicamentos demandados e o cumprimento dessas ordens é preocupante do ponto de vista que os recursos financeiros para o atendimento dessas ordens são finitos.

Dentre os medicamentos fornecidos judicialmente para o tratamento da depressão está a PGB, que em 2019 foi dispensada para um total de 1054 usuários da SES-RS. Este medicamento foi desenvolvido com a finalidade de ser utilizado como anticonvulsivante e estendeu suas indicações para o tratamento de outras doenças (Sabatowski et al. 2004).

A PGB apresenta algumas evidências positivas para o tratamento de transtornos de saúde mental associados e também como um potencializador quando utilizado junto a outro antidepressivo no tratamento de quadros de depressão resistente. Nesta última situação citada a PGB atuaria no controle

de eventuais sintomas concomitantes nos quadros depressivos (9,10,59–62,70) (Dold et al. 2022; Feltner et al. 2008; Frampton 2014; Olivares et al. 2015; Pande A.C. et al. 2003; Rickels K. et al. 2005; Sabatowski et al. 2004).

Além da PGB, a SES-RS dispensa para pacientes de processos judiciais mais cinco medicamentos antidepressivos (citalopram, duloxetina, escitalopram, paroxetina e venlafaxina). O único medicamento antidepressivo que a SES-RS fornece por processo administrativo é a sertralina. A sertralina faz parte do elenco de medicamentos especiais, uma lista exclusiva que a própria SES-RS estabeleceu para atender patologias com alta prevalência no Rio Grande do Sul, sendo adquirida e dispensada de forma programada. Até então, estes medicamentos são fornecidos sem considerar os dados farmacoeconômicos para estes pacientes.

O presente estudo justifica-se, pois, pretende contribuir com dados de eficácia e custo-efetividade que possam servir de subsídios para a exclusão, inclusão ou substituição de medicamentos da lista de medicamentos especiais. Outra contribuição seria fomentar a discussão sobre a depressão, percebendo suas carências nas políticas de saúde pública auxiliando na construção de documentos como guias de referência e protocolos por linhas de cuidado pela SES-RS.

5. OBJETIVOS

Objetivo Geral

Analisar os medicamentos utilizados para tratamento de depressão dispensados pela Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

Objetivos Específicos

- I.** Verificar a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da pregabalina no tratamento dos sintomas depressivos associados a outras doenças em relação a outros medicamentos antidepressivos.
- II.** Determinar a relação custo-efetividade dos medicamentos antidepressivos sob a perspectiva da Secretaria Estadual de Saúde do RS.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed AT, Frye MA, Rush AJ, Biernacka JM, Craighead WE, McDonald WM, et al. Mapping depression rating scale phenotypes onto research domain criteria (RDoC) to inform biological research in mood disorders. *J. Affect. Disord.* outubro de 2018;238:1–7.

Anderson C, George D, Quante A. Pregabalin in acute treatment of anxious depression: a case series. *Psychiatry Res.* 30 de janeiro de 2014;215(1):246–8.

Arnold L.M., Russell I.J., Diri E.W., Duan W.R., Young Jr. J.P., Sharma U., et al. A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. *J. Pain.* 2008;9(9):792–805.

Arnold L.M., Sarzi-Puttini P., Arsenault P., Khan T., Brown P.B., Clair A., et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and comorbid depression taking concurrent antidepressant medication: A randomized, placebo-controlled study. *J. Rheumatol.* 2015;42(7):1237–44.

Beck AT. An Inventory for Measuring Depression. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1º de junho de 1961;4(6):561.

Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society; 3 de janeiro de 2008;358(1):55–68.

Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int. Urol. Nephrol.* junho de 2013;45(3):831–7.

Black DW, Grant JE. DSM-5® Guidebook : The Essential Companion to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition [Internet]. 2014 [citado 28 de setembro de 2020]. Recuperado de: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1610168&site=eds-live>

Bonadiman CSC, Malta DC, de Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Popul. Health Metr.* setembro de 2020;18(S1):6.

Bondy B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2002;4(1):14.

Braga BSF, Oliveira YM da C, Ferreira MAF. Gastos com a judicialização de medicamentos: uma revisão integrativa. *Rev. Direito Sanitário.* 7 de abril de 2021;21:e0003.

Brasil., Ministério da Saúde, Secretaria de Políticas de Saúde. Política nacional de medicamentos. Brasília: Brasil. Ministério da Saúde; 2002.

Bruton LL,, Hilal-Dandan R. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 13^o ed. Porto Alegre: Grupo A; 2018.

Cardenas D.D., Nieshoff E.C., Suda K., Goto S.-I., Sanin L., Kaneko T., et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013;80(6):533–9.

Chisholm D, Sweeny K, Sheehan P, Rasmussen B, Smit F, Cuijpers P, et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. *Lancet Psychiatry*. maio de 2016;3(5):415–24.

Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 27 de maio de 2022]. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Uso off label: erro ou necessidade? *Rev. Saúde Pública. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo*; abril de 2012;46:395–7.

Corrigger A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des. Devel. Ther. Dove*; 27 de agosto de 2019;13:3051–67.

Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck : BDI, BAI, BHS, BSI [Internet]. 2001 [citado 9 de dezembro de 2020]. Recuperado de: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cat07377a&AN=sabi.001025424&site=eds-live>

Dold M, Bartova L, Fugger G, Mitschek MM, Fabbri C, Serretti A, et al. Pregabalin augmentation of antidepressants in major depression - results from a European multicenter study. *J. Affect. Disord.* janeiro de 2022;296:485–92.

Feltner D, Wittchen H-U, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* [Internet]. 2008;23(1). Recuperado de: https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/2008/01000/Long_term_efficacy_of_pregabalin_in_generalized.3.aspx

Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J., Cohn C.K., Shrivastava R.K., Targum S.D., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003;23(3):240–9.

Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral) Revision of the guidelines of the Brazilian

Medical Association for the treatment of depression (Complete version). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;11.

Fogaça MV, Duman RS. Cortical GABAergic Dysfunction in Stress and Depression: New Insights for Therapeutic Interventions. *Front. Cell. Neurosci.* 12 de março de 2019;13:87.

Fountoulakis K.N., Karavelas V., Moysidou S., Mavridis D., Pasiadis K., Petalidou N., et al. Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression with an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry.* 2019;52(4):193–202.

Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs.* setembro de 2014;28(9):835–54.

Freire MÁ, Figueiredo VLM de, Gomide A, Jansen K, Silva RA da, Magalhães PV da S, et al. Escala Hamilton: estudo das características psicométricas em uma amostra do sul do Brasil. *J. Bras. Psiquiatr.* dezembro de 2014;63(4):281–9.

Gabriel FC, de Melo DO, Fráguas R, Leite-Santos NC, Mantovani da Silva RA, Ribeiro E. Pharmacological treatment of depression: A systematic review comparing clinical practice guideline recommendations. *PloS One. Public Library of Science;* 21 de abril de 2020;15(4):e0231700–e0231700.

GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* fevereiro de 2022;9(2):137–50.

Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, Rosenbaum JF, Thase ME, Trivedi MH, et al. WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. 2010;152.

Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, Lemay J. Pregabalin for Peripheral Neuropathic Pain: A Multicenter, Enriched Enrollment Randomized Withdrawal Placebo-controlled Trial. *Clin. J. PAIN.* abril de 2011;27(3):185–93.

Governo do Rio Grande do Sul, organizador. *Relação de Medicamentos e Terapias Nutricionais disponibilizados pela Secretaria Estadual de Saúde do RS* [Internet]. 2022. Recuperado de: <https://admin.saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202206/03135701-lista-de-medicamentos-e-terapias-nutricionais-junho-22.pdf>

Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960 23 56. 1960;23(56):7.

Hayashi T, Su T-P. An update on the development of drugs for neuropsychiatric disorders: focusing on the σ_1 receptor ligand. *Expert Opin. Ther. Targets.* janeiro de 2008;12(1):45–58.

Himmerich H, Patsalos O, Lichtblau N, Ibrahim MAA, Dalton B. Cytokine Research in Depression: Principles, Challenges, and Open Questions. *Front. Psychiatry.* 7 de fevereiro de 2019;10:30.

Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision Medicine for Psychiatry. *Am. J. Psychiatry.* abril de 2014;171(4):395–7.

Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). [Internet]. Recuperado de: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa nacional de saúde : 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020 p. 113. Recuperado de: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101764>

Job E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms. *Mol. Psychiatry.* maio de 2020;25(5):1130–40.

James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet.* novembro de 2018;392(10159):1789–858.

Karaiskos D, Pappa D, Tzavellas E, Siarkos K, Katirtzoglou E, Papadimitriou GN, et al. Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder-an open-label study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* janeiro de 2013;28(1):100–5.

Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can. J. Psychiatry.* setembro de 2016;61(9):540–60.

Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature.* outubro de 2008;455(7215):894–902.

Kupfer DJ. The pharmacological management of depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2005;7(3):15.

Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*. março de 2012;379(9820):1045–55.

Lam RW, McIntosh D, Wang J, Enns MW, Kolivakis T, Michalak EE, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 1. Disease Burden and Principles of Care. *Can. J. Psychiatry*. setembro de 2016;61(9):510–23.

Lee S, Jeong J, Kwak Y, Park SK. Depression research: where are we now? *Mol. Brain*. dezembro de 2010;3(1):8.

Lin S-H, Lee L-T, Yang YK. Serotonin and Mental Disorders: A Concise Review on Molecular Neuroimaging Evidence. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci*. 28 de dezembro de 2014;12(3):196–202.

Lopes CS, Hellwig N, e Silva G de A, Menezes PR. Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey – PNS. *Int. J. Equity Health* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 5 de junho de 2020];15(1). Recuperado de: <http://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-016-0446-1>

Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings: Neurobiology of depression. *Int. J. Clin. Pract*. 7 de novembro de 2007;61(12):2030–40.

Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10161):2299–312.

McHugh RK, Weiss RD. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders. *Alcohol Res. Curr. Rev. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*; 1º de janeiro de 2019;40(1):arcr.v40.1.01.

de Melo DO, Ribeiro TB, Borges TC, Pantuzza LLN, Gomes PTC, Mega TP, et al. Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) de medicamentos para o tratamento do Transtorno Depressivo Maior (TDM). 2022.

MERCK. Tratamento farmacológico da depressão - Transtornos psiquiátricos [Internet]. *Manuais MSD Ed. Para Profissionais*. 2021 [citado 25 de maio de 2022]. Recuperado de: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/transtornos-psiqui%C3%A1tricos/transtornos-do-humor/tratamento-farmacol%C3%B3gico-da-depress%C3%A3o>

Miguel EC, Forlenza OV. *Compêndio De Clínica Psiquiátrica* [Internet]. MANOLE; 2012. Recuperado de: <https://books.google.com.br/books?id=WDe7NAEACAAJ>

Ministério da Saúde. Antidepressivos no Transtorno Depressivo Maior em Adultos. Bol. Bras. Aval. Tecnol. Em Saúde [Internet]. março de 2012;18. Recuperado de: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/periodicos/brats_18.pdf

Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Renome 2022 [Internet]. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; 2022. Recuperado de: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf

Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Bupropiona para o tratamento da depressão. 2015.

Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de, Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Ministério da Saúde; 2018.

Moncrieff J, Cooper RE, Stockmann T, Amendola S, Hengartner MP, Horowitz MA. The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Mol. Psychiatry* [Internet]. 20 de julho de 2022 [citado 15 de agosto de 2022]; Recuperado de: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01661-0>

Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br. J. Psychiatry*. 2018/01/29 ed Cambridge University Press; 1979;134(4):382–9.

Moon AL, Haan N, Wilkinson LS, Thomas KL, Hall J. CACNA1C: Association With Psychiatric Disorders, Behavior, and Neurogenesis. *Schizophr. Bull.* 20 de agosto de 2018;44(5):958–65.

Olivares JM, Álvarez E, Carrasco JL, Pérez M, López-Gómez V. Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms: *Int. Clin. Psychopharmacol.* junho de 2015;30:265–71.

Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E., Janney C.A., Smith W.T., Weisler R., et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial. *Am. J. Psychiatry*. 2003;160(3):533–40.

Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, Rosenbluth M, Pavlova B, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 2. Psychological Treatments. *Can. J. Psychiatry*. setembro de 2016;61(9):524–39.

Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol.* janeiro de 2006;27(1):24–31.

Razzouk D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde? *Epidemiol. E Serviços Saúde.* outubro de 2016;25(4):845–8.

Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-Retest Reliability of Selected Categorical Diagnoses. *Am. J. Psychiatry.* janeiro de 2013;170(1):59–70.

Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E., Lydiard R.B., Zimbhoff D.L., Bielski R.J., et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005;62(9):1022–30.

Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial: *Pain.* maio de 2004;109(1):26–35.

Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: a novel antidepressant. *Innov. Clin. Neurosci. Matrix Medical Communications;* novembro de 2011;8(11):10–4.

Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J, Zheng P, Ashbaugh C, Pigott DM, et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet.* novembro de 2021;398(10312):1700–12.

Schaffer LC, Schaffer CB, Miller AR, Manley JL, Piekut JA, Nordahl TE. An open trial of pregabalin as an acute and maintenance adjunctive treatment for outpatients with treatment resistant bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* maio de 2013;147(1–3):407–10.

Schulz P, Macher J-P. The clinical pharmacology of depressive states. *Dialogues Clin. Neurosci.* 31 de março de 2002;4(1):47–56.

Secretaria Estadual de Saúde RG do S. RELATÓRIO ANUAL DE GESTÃO. 2020 p. 165.

Shadrina M, Bondarenko EA, Slominsky PA. Genetics Factors in Major Depression Disease. *Front. Psychiatry.* 23 de julho de 2018;9:334.

Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast.* 2017;2017:1–10.

Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Rev. Bras. Psiquiatr.* setembro de 2014;36(3):262–70.

Stein DJ, Baldwin DS, Baldinetti F, Mandel F. Efficacy of pregabalin in depressive symptoms associated with generalized anxiety disorder: A pooled analysis of 6 studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* junho de 2008;18(6):422–30.

Stetler C, Miller GE. Depression and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activation: A Quantitative Summary of Four Decades of Research. *Psychosom. Med.* [Internet]. 2011;73(2). Recuperado de: https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2011/02000/Depression_and_Hypothalamic_Pituitary_Adrenal.2.aspx

Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* fevereiro de 2007;73(2):137–50.

Vieira FS. TD 2634 - Indutores do Gasto Direto do Ministério da Saúde em Medicamentos (2010-2019). Texto Para Discussão. 8 de março de 2021;1–46.

Vitali M, Tedeschini E, Mistretta M, Fehling K, Aceti F, Ceccanti M, et al. Adjunctive Pregabalin in Partial Responders With Major Depressive Disorder and Residual Anxiety: *J. Clin. Psychopharmacol.* fevereiro de 2013;33(1):95–8.

Willner P, Scheel-Krüger J, Belzung C. The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neurosci. Biobehav. Rev.* dezembro de 2013;37(10):2331–71.

Woody ML, Gibb BE. Integrating NIMH Research Domain Criteria (RDoC) into depression research. *Curr. Opin. Psychol.* agosto de 2015;4:6–12.

World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Recuperado de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>

Yilmaz B., Yaşar E., Koroğlu Omaç Ö., Göktepe A.S., Tan A.K. Gabapentin vs. pregabalin for the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A crossover study. *Turk. Fiz. Tip Ve Rehabil. Derg.* 2015;61(1):1–5.

Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* junho de 1983;67(6):361–70.

9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A depressão é um problema de saúde crônico, que afeta o indivíduo de forma global, sendo fundamental que seja diagnosticado e tratado. No nosso país a depressão pode ser considerado um problema de saúde pública, pois representa uma carga de saúde importante e que ainda não temos disponíveis políticas públicas consolidadas que tratem essas pessoas.

No estado do Rio Grande do Sul uma considerável parcela do orçamento destinado à assistência farmacêutica é comprometida com o atendimento de ordens judiciais. Esses processos acabam por ocasionar um desequilíbrio entre medicamentos demandados e o cumprimento dessas ordens. Além disso, é conhecido que os recursos financeiros para o atendimento dessas ordens são finitos e que devem ser melhor dimensionados.

A SES-RS dispensa os medicamentos citalopram, duloxetina, escitalopram, paroxetina, venlafaxina e PGB para atender processos judiciais com a justificativa para tratar depressão. O único medicamento antidepressivo que a SES-RS fornece por processo administrativo é a sertralina, pertencendo ao elenco de medicamentos especiais, com aquisição e dispensação de forma programada. Os dados encontrados no estudo a respeito da quantidade de usuários atendidos pela SES-RS para o tratamento de depressão pode ser considerado expressivo, principalmente do ponto de vista econômico.

A PGB vem sendo utilizada de forma *off label* para alguns transtornos de saúde mental. A revisão sistemática realizada nesta tese verificou que a PGB foi superior aos seus comparadores para diminuição dos sintomas depressivos associados a outras doenças nos estudos avaliados, inclusive para pacientes com sintomas depressivos associados ao TAG; em pacientes com escores para sintomas depressivos leve, o resultado manteve-se favorável a PGB em relação aos comparadores. No entanto, pelo risco alto de viés apresentado pelos estudos incluídos na revisão, este achado deve ser

analisado com cautela e por existirem alternativas disponíveis seguras e bem não justificariam o seu emprego para o desfecho estudado.

Em relação a análise farmacoeconômica foi possível concluir que o escitalopram seria a estratégia mais custo-efetiva para o tratamento do TD para pacientes atendidos pela SES-RS. Em relação aos demais antidepressivos analisados, estes apresentaram razões de custo-efetividade mais elevadas, não sendo aconselhada a sua inclusão, com exceção do citalopram, que demonstrou ser uma estratégia a ser descartada.

Uma limitação do estudo farmacoeconômico foi não ter sido possível incluir na análise os antidepressivos dispensados no componente básico. Essa impossibilidade deu-se pela indisponibilidade de dados de usuários atendidos e custos dos serviços de saúde que dispensam estes medicamentos.

O desenvolvimento de ensaios clínicos futuros em que sejam avaliados os escores de depressão em pacientes utilizando PGB como um desfecho primário, comparada com medicamentos antidepressivos bem estabelecidos, contribuiriam para a consolidação do achado deste estudo, tendo em vista que novos mecanismos de ação vêm sendo compreendidos para o tratamento da depressão e inclusive novos medicamentos a partir destas descobertas já estão recebendo registros de órgãos sanitários, inclusive da ANVISA.

No Brasil, poucos estudos tratam do tema economia e saúde mental, principalmente no TD. A avaliação em tecnologias de saúde contribui para que os recursos que são finitos sejam alocados da melhor forma possível, e para o tratamento do TD é possível afirmar que o investimento no tratamento é fundamental para diminuir os prejuízos para a sociedade e que os custos podem ser considerados baixos em relação aos benefícios trazidos.

Durante a pesquisa foi possível perceber as lacunas que o Sistema de Saúde apresenta, pois medicamentos antidepressivos são requeridos judicialmente sem seguir protocolo algum e, ao mesmo tempo, antidepressivos como fluoxetina e amitriptilina são fornecidos pelas

farmácias básicas dos municípios e são desconhecidos o perfil dos seus usuários, quiçá o número destes comprimidos distribuídos a população. O registro desses dados seria de fundamental importância para poder planejar sua aquisição, além de poder estimar prevalências de uso desses medicamentos sendo possível confrontar as prevalências encontradas para o TD.

Para que essas lacunas sejam preenchidas são necessárias algumas ações que envolvem o desenvolvimento de políticas públicas atualizadas que contemplem protocolos específicos para o tratamento do TD com medicamentos suficientes e que estejam disponíveis para os usuários.

Quando tratamos da questão de ter a disposição do usuário medicamentos antidepressivos no SUS, ressalta-se que é necessário disponibilizar informações estruturadas para que as equipes sejam capazes de realizar acolhimento, diagnóstico adequado e acompanhamento, e garantir também que o paciente participe das decisões terapêutica, para que esse medicamento que foi estudado, analisado, incluído nas listas e protocolos possa alcançar o melhor resultado possível.

10. ANEXOS

- a. Registro Revisão Sistemática PROSPERO
- b. Material suplementar - Artigo 1

ANEXO A

26/04/2021

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=116897



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

Use of Pregabalin for depression compared to other psychoactive drugs: systematic review protocol and meta-analysis

Juliana Diel, Tatiane da Silva Dal-Pizzol, Luciana Mello de Oliveira, Patricia Klarmann Ziegelmann, Ana Paula Rigo, Érico de Moura Silveira Júnior

Citation

Juliana Diel, Tatiane da Silva Dal-Pizzol, Luciana Mello de Oliveira, Patricia Klarmann Ziegelmann, Ana Paula Rigo, Érico de Moura Silveira Júnior. Use of Pregabalin for depression compared to other psychoactive drugs: systematic review protocol and meta-analysis. PROSPERO 2019 CRD42019116897 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42019116897

Review question

The objective of this systematic review will be to compare the effectiveness in reducing the symptoms of depression in patients with depressive disorder treated with pregabalin in relation to other psychoactive drugs used in the treatment of patients with depressive disorder.

Searches

The bases to be investigated are: MEDLINE, Embase, CINAHL, LILACS, PsycINFO, Web of Science, Clinical Trials, OpenGrey and Google Scholar. Also will be carried out the search in annals of congresses related to the subject and in the references of included studies, besides banks of theses and dissertations. There will be no restriction on the duration of the study. No restriction will be performed for the type of allocation, language or publication period.

The following is the outline of the search strategy to be carried out in MEDLINE with its descriptors:

1. "Depression"[MeSH]
2. "Depression"[tw]
3. "Mood Disorders"[MeSH]
4. "Mood Disorders"[tw]
5. "Depressive Disorder, Major"[MeSH]
6. "Depressive Disorder, Major"[tw]
7. "Depressive Disorder"[MeSH]
8. "Depressive Disorder"[tw]
9. "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[MeSH]
10. "Depressive Disorder, Treatment-Resistant"[tw]
11. "recurrent depression disorder"[tw]
12. "depressive neuroses" [tw]
13. "depressive neurosis" [tw]
14. "endogenous depression" [tw]
15. "depressive syndrome" [tw]
16. "depressive syndromes" [tw]
17. "neurotic depression" [tw]
18. "neurotic depressions" [tw]
19. "melancholia" [tw]
20. "melancholias" [tw]
21. "unipolar depression" [tw]
22. "unipolar depressions" [tw]
23. "depressive symptoms" [tw]
24. "depressive symptom" [tw]
25. "emotional depression" [tw]

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=116897

1/5

26. OR 1/25
27. "Pregabalin"[MeSH]
28. "Pregabalin" [tw]
29. "3-isobutyl GABA"[tw]
30. "3 isobutyl GABA"[tw]
31. "3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid"[tw]
32. "(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid" [tw]
33. "(R)-3-isobutyl GABA"[tw]
34. "(S+)-3-isobutyl GABA"[tw]
35. "CI 1008"[tw]
36. "CI-1008"[tw]
37. "Calcium Channel Blockers" [Mh]
38. "Calcium Channel Blockers" [tw]
39. OR 27/38
40. Filter for clinical trials
41. 26 AND 39 AND 40

Types of study to be included

We will include studies with an experimental design (randomized clinical trials, controlled clinical trials). Studies such as systematic reviews and meta-analyses and guidelines will be included in order to verify if any references of interest are included in the references used. Case-control, cohort, case report, case series and cross-sectional studies will be excluded. The studies may or may not be published.

Condition or domain being studied

The FDA authorizes the use of pregabalin for: treatment of pain in peripheral diabetic neuropathy, fibromyalgia, neuropathic pain due to spinal cord injury, as an adjunct in the treatment of partial epilepsy and post-herpetic neuralgia. The use of pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder, familial dysautonomia, postoperative pain and restless legs syndrome is considered off-label, that is, it may be unsafe or not effective.

Depression is a common disease all over the world, with over 300 million people affected. Depression is different from the usual mood swings and short-term emotional responses to the challenges of daily life. Especially when lasting and with moderate or severe intensity, depression can become a serious health problem. Depression can be classified as mild, moderate or severe, depending on the number and severity of symptoms, a depressive episode can be classified as mild, moderate or severe. WHO estimates that 300 million people suffer from depression, in Brazil it affects 18.5% of the population.

Participants/population

Adult patients (≥18 years) receiving medication to treat depression. If the study also covers patients younger than 18 years of age the study will be included if data are available for adult patients separately. If in our initial research, we found many studies that included participants under age (<17 years) and adults (>18 years) and if the data from separate groups are unavailable we will include these studies if the majority of participants are adults.

Intervention(s), exposure(s)

Pregabalin oral, who may be associated with another therapy as long as they have a control group.

Comparator(s)/control

The comparators will be placebo and medications used to treat depressive disorder: antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclics), and benzodiazepines.

Context

No restriction will be performed for the type of setting.

Main outcome(s)

The continuous primary endpoint will be the last mean assessment score in a measure of depression severity (end of study): Hamilton Depression Scale (HDRS) or the Montgomery-Asberg Equivalent Depression Scale (MADRS) in an intention analysis of treating.
The primary dichotomous outcome will be efficacy (dichotomized by 50% reduction in mean mean severity score from depression to the end of the trial). We will use the HDRS-based response as a primary outcome measure when multiple measures have been reported.

Additional outcome(s)

Secondary Outcomes:

- the number of adverse events reported and data on tolerability, including the ratio of withdrawal (lack of efficacy and adverse effects).
- withdrawals, rebound symptoms and tolerance, which may not have manifested as a loss of efficacy due to concomitant increase in dose.

Data extraction (selection and coding)

The data extraction process of the included studies will be performed in duplicate by two reviewers independently in a standardized Excel spreadsheet. Before starting the extraction, calibration exercises will be performed in order to avoid distortion in the data. The data extracted will include year, date and place of study; sample size per group; (age, sex, diagnosis of depression, comorbidity, severity of depression, history of antidepressant treatment for the episode index, study scenario); intervention information (dose range, prescribed mean daily dose, presence of co-intervention, pregabalin as investigational drug or as drug of comparison, sponsorship); and measures of outcomes of interest (scales such as: Hamilton for depression and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale). In case any data is not available in the study, the author will be contacted to verify the availability of the data.

Risk of bias (quality) assessment

The Cochrane bias risk assessment tool will be used. Each item in the risk of bias will be independently assessed in the study, without an attempt to group and assign an overall score.
The studies will be evaluated by two reviewers and the results will be compared. In case of disagreement a third reviewer will participate in the assessment to determine the risk of study bias.

Strategy for data synthesis

If the studies obtained are similar enough to be possible to combine them, a meta-analysis will be performed to evaluate the scores of the HDRS scale, using the random effects model. The heterogeneity rate will be analyzed by χ^2 test and I^2 statistic, including all studies for the meta-analysis.

Analysis of subgroups or subsets

Stratified analyzes will be performed between subgroups to verify if variables may be responsible for possibly associated association such as age, economic status, gender, presence of comorbidities and different dosages of pregabalin.

Contact details for further information

Juliana do Amaral Carneiro Diel
juliana_acarneiro@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Review team members and their organisational affiliations

Ms Juliana Diel, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Professor Tatiane da Silva Dal-Pizzol, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Ms Luciana Mello de Oliveira, Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Professor Patricia Klarmann Ziegelmann, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

26/04/2021

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=116897

Ms Ana Paula Rigo, Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul
Mr Érico de Moura Silveira Júnior, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

16 November 2018

Anticipated completion date

12 July 2019

Funding sources/sponsors

This systematic review is part of the Program for SUS: Shared Health Management PPSUS, on 03/2017, with funding from MS / FAPERGS / CNPQ / SES-RS.

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Depression; Depressive Disorder; Humans; Pregabalin; Psychotropic Drugs

Date of registration in PROSPERO

14 January 2019

Date of first submission

13 December 2018

Stage of review at time of this submission

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No

https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=116897

4/5

Stage	Started	Completed
Data analysis	No	No

The record owner confirms that the information they have supplied for this submission is accurate and complete and they understand that deliberate provision of inaccurate information or omission of data may be construed as scientific misconduct.

The record owner confirms that they will update the status of the review when it is completed and will add publication details in due course.

Versions

14 January 2019

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. The registrant confirms that the information supplied for this submission is accurate and complete. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

ANEXO B

Estratégias de busca

Medline:

("Depression"[MeSH Terms] OR "Depression"[Text Word] OR "Mood Disorders"[MeSH Terms] OR "Mood Disorders"[Text Word] OR "depressive disorder, major"[MeSH Terms] OR "depressive disorder major"[Text Word] OR "Depressive Disorder"[MeSH Terms] OR "Depressive Disorder"[Text Word] OR "depressive disorder, treatment resistant"[MeSH Terms] OR "depressive disorder treatment resistant"[Text Word] OR "recurrent depression disorder"[Text Word] OR "depressive neuroses"[Text Word] OR "depressive neurosis"[Text Word] OR "endogenous depression"[Text Word] OR "depressive syndrome"[Text Word] OR "depressive syndromes"[Text Word] OR "neurotic depression"[Text Word] OR "neurotic depressions"[Text Word] OR "melancholia"[Text Word] OR "melancholias"[Text Word] OR "unipolar depression"[Text Word] OR "unipolar depressions"[Text Word] OR "depressive symptoms"[Text Word] OR "depressive symptom"[Text Word] OR "emotional depression"[Text Word]) AND ("Pregabalin"[MeSH Terms] OR "Pregabalin"[Text Word] OR "3 isobutyl gaba"[Text Word] OR "3 isobutyl gaba"[Text Word] OR "3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid"[Text Word] OR "3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid"[Text Word] OR "r 3 isobutyl gaba"[Text Word] OR "s 3 isobutyl gaba"[Text Word] OR "ci 1008"[Text Word] OR "ci 1008"[Text Word] OR "Calcium Channel Blockers"[MeSH Terms] OR "Calcium Channel Blockers"[Text Word]) AND (("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])

Embase:

('central depression'/exp OR 'central depression' OR 'clinical depression'/exp OR 'clinical depression' OR 'depressive disease'/exp OR 'depressive disease' OR 'depressive disorder'/exp OR 'depressive disorder' OR 'depressive episode'/exp OR 'depressive episode' OR 'depressive illness'/exp OR 'depressive illness' OR 'depressive personality disorder'/exp OR 'depressive personality disorder' OR 'depressive state'/exp OR 'depressive state' OR 'depressive symptom'/exp OR 'depressive symptom' OR 'depressive syndrome'/exp OR 'depressive syndrome' OR 'mental depression'/exp OR 'mental depression' OR 'parental depression'/exp OR 'parental depression' OR 'mood disorder'/exp OR 'mood disorder' OR 'depression'/exp OR 'depression' OR 'treatment resistant depression'/exp OR 'treatment resistant depression' OR 'recurrent depression disorder' OR 'dysthymia'/exp OR 'dysthymia' OR 'melancholia'/exp OR 'melancholia' OR 'major depression'/exp OR 'major depression' OR 'depressive symptoms' OR 'emotional depression') AND ('pregabalin'/exp OR 'pregabalin' OR '3-isobutyl gaba'/exp OR '3-isobutyl gaba' OR '3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid'/exp OR '3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid' OR '(s)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid' OR '(r)-3-isobutyl gaba' OR '(s+)-3-isobutyl gaba' OR 'ci 1008'/exp OR 'ci 1008' OR 'calcium channel blocking agent'/exp OR 'calcium channel blocking agent' OR 'calcium channel blockers'/exp OR 'calcium channel blockers') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial')

Cinahl:

((MH "Depression" OR "Depression" OR MH "Mood Disorders" OR "Mood Disorders" OR MH "Depressive Disorder, Major" OR "Depressive Disorder, Major" OR MH "Depressive Disorder" OR "Depressive Disorder" OR MH "Depressive Disorder, Treatment-Resistant" OR "Depressive Disorder, Treatment-Resistant" OR "recurrent depression disorder" OR "depressive neuroses") OR ("depressive neurosis" OR "endogenous depression" OR "depressive syndrome" OR "neurotic depression" OR "unipolar depression"

OR "depressive symptom" OR "emotional depression")) AND (MH "Pregabalin" OR "Pregabalin" OR "3-isobutyl GABA" OR "3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid" OR "(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid" OR "(R-)-3-isobutyl GABA" OR "(S+)-3-isobutyl GABA" OR "CI 1008" OR MH "Calcium Channel Blockers" OR "Calcium Channel Blockers")

Lilacs:

(Depression) OR ("Mood Disorders") OR ("Depressive Disorder, Major") OR ("Depressive Disorder") OR ("Depressive Disorder, Treatment-Resistant") OR ("recurrent depression disorder") OR ("depressive neuroses") OR ("endogenous depression") OR ("depressive syndrome") OR ("neurotic depression") OR ("unipolar depression") OR ("depressive symptom") OR ("emotional depression") AND ("Pregabalin") OR ("(R-)-3-isobutyl GABA") OR ("CI 1008") OR (Calcium Channel Blockers) OR ("(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid") OR ("3-isobutyl GABA") OR ("3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid") + filtro ensaio clinic

PsycInfo:

((MeSH: (Depression)) OR (Any Field: (Depression)) OR (MeSH: (Mood Disorders)) OR (Any Field: (Mood Disorders)) OR (MeSH: (depressive disorder, major)) OR (Any Field: (depressive disorder, major)) OR (MeSH: (Depressive Disorder)) OR (Any Field: (Depressive Disorder)) OR (MeSH: (depressive disorder, treatment resistant)) OR (Any Field: (depressive disorder, treatment resistant)) OR (MeSH: (depressive disorder treatment resistant)) OR (Any Field: (depressive disorder treatment resistant)) OR (MeSH: (recurrent depression disorder)) OR (Any Field: (recurrent depression disorder)) OR (MeSH: (depressive neuroses)) OR (Any Field: (depressive neuroses)) OR (MeSH: (depressive neurosis)) OR (Any Field: (depressive neurosis)) OR (MeSH: (endogenous depression)) OR (Any Field:

(endogenous depression)) OR (MeSH: (depressive syndrome)) OR (Any Field: (depressive syndrome)) OR (MeSH: (depressive syndromes)) OR (Any Field: (depressive syndromes)) OR (MeSH: (neurotic depression)) OR (Any Field: (neurotic depression)) OR (MeSH: (neurotic depressions)) OR (Any Field: (neurotic depressions)) OR (MeSH: (melancholia)) OR (Any Field: (melancholia)) OR (MeSH: (melancholias)) OR (Any Field: (melancholias)) OR (MeSH: (unipolar depression)) OR (Any Field: (unipolar depression)) OR (MeSH: (unipolar depressions)) OR (Any Field: (unipolar depressions)) OR (MeSH: (depressive symptoms)) OR (Any Field: (depressive symptoms)) OR (MeSH: (depressive symptom)) OR (Any Field: (depressive symptom)) OR (MeSH: (emotional depression)) OR (Any Field: (emotional depression))) AND ((MeSH: (Pregabalin)) OR (Any Field: (Pregabalin)) OR (MeSH: ("3 isobutyl gaba")) OR (Any Field: ("3 isobutyl gaba")) OR (MeSH: ("3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid ")) OR (Any Field: ("3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid ")) OR (MeSH: ("s 3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid")) OR (Any Field: ("s 3 aminomethyl 5 methylhexanoic acid")) OR (MeSH: ("r 3 isobutyl gaba")) OR (Any Field: ("r 3 isobutyl gaba")) OR (MeSH: ("s 3 isobutyl gaba")) OR (Any Field: ("s 3 isobutyl gaba")) OR (MeSH: ("ci 1008")) OR (Any Field: ("ci 1008")) OR (MeSH: (Calcium Channel Blockers)) OR (Any Field: (Calcium Channel Blockers)))

Web of Science:

#1 ((((((((((TS=((Depression))) OR TS=((Mood Disorders)))))) OR TS=((Depressive Disorder, Major))) OR TS=((Depressive Disorder))) OR TS=((Depressive Disorder, Treatment-Resistant))) OR TS=((recurrent depression disorder))) OR TS=((depressive neuroses))) OR TS=((endogenous depression))) OR TS=((depressive syndrome))) OR TS=((neurotic depression))

#2 ((((((TS=((Pregabalin))) OR TS=((3-isobutyl GABA))) OR TS=(((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid))) OR TS=(((R)-3-isobutyl GABA)

)) OR TS=(((S+)-3-isobutyl GABA))) OR TS=((CI 1008))) OR
TS=((Calcium Channel Blockers))

#1 AND #2

Clinical Trials:

“depression AND pregabalin”

Google Scholar:

(Depression OR "Mood Disorders" OR "Depressive Disorder, Major" OR
"Depressive Disorder" OR "recurrent depression disorder") AND (Pregabalin
OR "3-isobutyl GABA" OR "3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid" OR
"CI 1008")

Tabela - Estudos Excluídos

Estudo	Motivo Exclusão
Alvarez, 2015 - Clinical and economic outcomes of adjunctive therapy with pregabalin or usual care in generalized anxiety disorder patients with partial response to selective serotonin reuptake inhibitors	estudo com delineamento não experimental
Holsboer, 2012 - Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder	estudo com delineamento não experimental
Karaiskos, 2013 - Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder-an open-label study	estudo com delineamento não experimental
Olivares, 2010 - Effect of pregabalin on patients with refractory-severe generalized anxiety disorder and concomitant severe symptoms of depression in daily medical practice	estudo com delineamento não experimental
Olivares, 2011 - Effect of pregabalin on generalized anxiety disorder patients with severe symptoms of anxiety and depression refractory to duloxetine	estudo com delineamento não experimental
Argoff, 2016a - Prior opioid use does not impact the response to pregabalin in patients with fibromyalgia	estudo de revisão de ensaio clínico
Argoff, 2016b - Pregabalin improves pain scores in patients with fibromyalgia irrespective of comorbid osteoarthritis	estudo de revisão de ensaio clínico
Arnold, 2008 - Pregabalin improves pain in fibromyalgia (FM) patients regardless of baseline anxiety and depression levels	estudo de revisão de ensaio clínico
Arnold, 2010 - Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia	estudo de revisão de ensaio clínico
Arnold, 2011 - Correlations between fibromyalgia symptom and function domains and patient global impression of change: a pooled analysis of three randomized, placebo-controlled trials of pregabalin	estudo de revisão de ensaio clínico
Arnold, 2014a- Pregabalin is effective irrespective of antidepressant class in fibromyalgia patients currently receiving antidepressant medication for comorbid depression	publicação com dados de estudos já incluso na revisão
Arnold, 2014b - Pregabalin improves fibromyalgia symptoms in patients with fibromyalgia and comorbid depression receiving antidepressant medication: results from a randomized, 2-way crossover, double-blind, placebo-controlled study	publicação com dados de estudos já incluso na revisão
Arnold 2013 - Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and co-morbid depression receiving concurrent antidepressant therapy: a randomized, 2-way crossover, double-blind, placebo-controlled study	publicação com dados de estudos já incluso na revisão