



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

## **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Adesão e abandono ao tratamento, limitações e autopercepção de  
saúde na depressão autorreferida: uma análise da PNAUM**

Aléxi Vargas Muchale

Orientador: Prof. Dr. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Porto Alegre, maio de 2022.



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

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Adesão e abandono ao tratamento, limitações e autopercepção de  
saúde na depressão autorreferida: uma análise da PNAUM**

Aléxi Vargas Muchale

**Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiane da Silva Dal Pizzol**

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

Porto Alegre, Brasil.  
2022

### CIP - Catalogação na Publicação

Vargas Muchale, Aléxi

Adesão e abandono ao tratamento, limitações e autopercepção de saúde na depressão autorreferida: uma análise da PNAUM / Aléxi Vargas Muchale. -- 2022.  
72 f.

Orientadora: Tatiane da Silva Dal Pizzol.

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

1. Adesão medicamentosa. 2. Depressão. 3. Doenças crônicas. 4. Autorrelato. 5. Inquéritos Epidemiológicos. I. da Silva Dal Pizzol, Tatiane, orient. II. Título.

## **BANCA EXAMINADORA**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliane Fernandes Monks da Silva, Grupo de Pesquisa e Desenvolvimento em Atenção Farmacêutica, Universidade Federal de Pelotas.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Noemia Urruth Leão Tavares, Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Universidade de Brasília.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Carolina Melchiors, Programa de pós Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Paraná.

## **DEDICATÓRIA**

Em memória de Tiago Vargas Muchale  
e John Gregory Fagundes Bernardes

## AGRADECIMENTOS

Começo agradecendo a Prof<sup>ª</sup> Tatiane, por ter aceitado a árdua tarefa de me aguentar por mais um período como minha orientadora. Nossas reuniões, conversas, e-mails sempre foram fonte de conhecimento, choques de realidade, novas ideias e, claro, orientação.

Agradeço à minha mãe, dona Antônia, mulher forte e guerreira, que deu base de carinho e conhecimento para a minha vida, que me apoiou nesse trajeto sem sequer pestanejar e continua a me apoiar incondicionalmente na direção que decido seguir

É difícil de descrever a importância que a minha namorada, Elenita, teve nessa empreitada, no começo aturando com muita paciência as madrugadas onde eu aprendia (e me estressava) com o R e mais para o final suportando minha tendência de tornar tudo uma emergência. Isso sempre com muito carinho, suporte e me fazendo descansar um pouco, mostrando que nem sempre o tempo é nosso inimigo.

À minha família, Bruno, Clara e Carlos e amigos, que são a base dos alívios do dia-a-dia: encontros de jogatinas (e muito Grêmio, fonte de estresse) com Victor e Roger; maravilhosas idas a Canoas para churrascadas com Diogo, Elisiane, Gislaine, Regiane, Willian e as crianças; aconselhamentos com Eduardo, Giuliano, Larissa, Nathan e Rudinei; idas a Alegrete com Marlon e Matheus.

## SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	7
Resumo	8
Abstract	10
1. APRESENTAÇÃO	12
2. INTRODUÇÃO	13
3. REVISÃO DA LITERATURA	16
3.1 Dados epidemiológicos	16
3.2 Fatores relacionados aos Transtornos Depressivos	17
3.3 Diagnóstico dos Transtornos Depressivos	18
3.4 Patologia dos Transtornos Depressivos	19
3.5 Tratamento com medicamentos antidepressivos	22
3.6 Adesão medicamentosa	23
3.7 Medidas de adesão medicamentosa	25
3.8 Adesão aos antidepressivos em outros países	28
3.9 Adesão medicamentosa aos antidepressivos no Brasil	30
4. OBJETIVOS	33
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
6. ARTIGO	45
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	75

## ABREVIATURAS E SIGLAS

GBD – *Global Burden of Disease*

TDM – Transtorno Depressivo Maior

YLD – *Years lived with disability*

PNS – Pesquisa Nacional de Saúde

DSM-4 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition*

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*

5-HT – 5-hidroxitriptamina

IMAO – Inibidores da *monoamina oxidase*

ISRS – Inibidor seletivo da receptação de serotonina

SNRI - Inibidor da receptação de serotonina e norepinefrina

SERT – *Serotonin transporter*

GTP – *Guideline for the Treatment of Depression*

TC – Terapia Comportamental

TCA – Antidepressivos tricíclicos

CT – *Cognitive Therapy*

OMS – Organização Mundial da Saúde

MPR – *Medication Possession ratio*

PDC – *Proportion of days covered*

BMQ – *Brief Medication Questionnaire*

MMAS-8 - *Eight-Item Morisky Medication Adherence Scale*

MMAS-4 - *Four-Item Morisky Medication Adherence Scale*

MGLS - *Four-item Morisky, Green and Levine Self-Reported Medication Taking Scale*

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A depressão é uma das doenças de saúde mental mais prevalentes no mundo e causa inúmeros problemas nos indivíduos acometidos por essa condição crônica. Tratamentos farmacológicos e não farmacológicos podem ser utilizados no tratamento da depressão, porém a baixa adesão ao tratamento pode limitar a efetividade do tratamento, principalmente quando em conjunto com outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Sendo a depressão uma doença complexa e que envolve vários aspectos da vida, a avaliação da adesão em conjunto com o abandono de tratamento, limitações e autopercepção de saúde pode auxiliar na análise dos efeitos da condição na vida dos indivíduos. **OBJETIVO:** Avaliar a adesão ao tratamento dos pacientes depressivos com ou sem DCNT e dos pacientes com DCNT exceto depressão, secundariamente, analisar o abandono ao tratamento, limitações causadas pelas doenças e autopercepção de saúde. **MÉTODOS:** foi realizada análise de dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos, caracterizada por um inquérito domiciliar de base populacional de desenho transversal. Os respondentes adultos maiores de 20 anos que referiram algum diagnóstico de DCNT constituíram a amostra, que foi analisada com base em três grupos: respondentes que relataram alguma DCNT, exceto depressão (grupo 1), aqueles que relataram depressão e alguma outra DCNT em conjunto (grupo 2) e os que relataram apenas depressão, sem nenhuma outra DCNT em conjunto (grupo 3). Foram utilizados o *Brief Medication Questionnaire* e o método de Drummond *et al* (2020) para avaliar a adesão em cada grupo, sendo também avaliada a adesão apenas ao tratamento antidepressivo no grupo 2. Foram avaliadas as frequências ponderadas das variáveis na amostra e aplicado o teste do  $\chi^2$  de Pearson para análise da significância estatística entre os estratos para os desfechos adesão, abandono, autopercepção de saúde e limitações causadas pela doença. **RESULTADOS:** Observou-se maior predominância de indivíduos do sexo feminino em todos os grupos, com maior diferença no grupo 2. A adesão do grupo 2 foi de 59,3% pelo BMQ e 63,9% pelo método de Drummond *et al*, inferior à dos grupos 1 (70,4% e 77,8%) e 3 (74,3% e 83,4%), porém a adesão ao tratamento antidepressivo se mostrou semelhante no grupo 2 (75,9 e 84,4%). O grupo 2 apresentou mais indivíduos em tratamento parcial que os grupos 1 e 3, porém menor abandono quando comparado ao grupo 1. Quando avaliado o abandono ao tratamento antidepressivo, não foi observada diferença significativa entre o grupo 2 e grupo 3. O grupo 2 apresentou maiores

limitações e pior autopercepção de saúde que os grupos 1 e 3, com menores diferenças observadas na autopercepção de saúde. **CONCLUSÃO:** Demonstrou-se que de 2 a 4 pacientes não aderem ao tratamento e que ocorre menor adesão, maior nível de tratamento parcial, maiores limitações causadas pela doença e pior autopercepção de saúde quando a depressão é associada a outras DCNT.

**Palavras-chave:** Adesão à medicação, depressão, autorrelato, doença crônica, inquéritos.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Depression is one of the most prevalent mental health diseases globally and causes numerous problems in individuals affected by this chronic disease. Pharmacological and non-pharmacological treatments can be used in the treatment of depression, but poor adherence to treatment can limit the effectiveness of treatment, especially when combined with other chronic non-communicable diseases (NCDs). Since depression is a complex disease that involves several aspects of life, the assessment of adherence together with treatment abandonment, limitations and self-perception of health can help analyze of the effects of the disease on the lives of individuals. **OBJECTIVE:** To assess treatment adherence of depressive patients with or without CNCs and of patients with CNCs other than depression, secondarily to analyze treatment abandonment, limitations caused by the disease and self-perception of health. **METHODS:** We analyzed data from the National Survey on Access, Use and Promotion of Rational Use of Medicines, a cross-sectional population-based household survey. Adult respondents over 20 years of age who reported a diagnosis of NCDs constituted the sample, which was analyzed based on three groups: respondents who reported some NCD, except depression (group 1), those who reported depression and some other NCD together (group 2) and those who reported only depression, without any other NCDs together (group 3). We used The Brief Medication Questionnaire and the Drummond et al.(2020) method to assess the adherence of the groups, and adherence to the antidepressant treatment of group 2 was also evaluated. The weighted frequencies of the variables in the sample were evaluated and the test of Pearson's  $\chi^2$  for analysis of statistical significance between the strata for the outcomes adherence, abandonment, self-perception of health and limitations caused by the disease. **RESULTS:** There was a predominance of females in all groups, with a greater difference in group 2. The adherence of group 2 was 59.3% by the BMQ and 63.9% by the method of Drummond et al, lower to that of group 1 (70.4% and 77.8%) and group 3 (74.3% and 83.4%), but adherence to antidepressant treatment was not different in group 2 (75.9 and 84, 4%). Group 2 had more individuals in partial treatment than group 1 and group 3, but lower dropout when compared to group 1. When assessing antidepressant treatment dropout, no significant difference was observed between group 2 and group 3. Group 2 presented more significant limitations and worse self-perception of health than groups 1 and 3, with smaller differences observed in self-perception of

health. CONCLUSION: It was shown that 2 to 4 patients do not adhere to treatment and that there is lower adherence, higher level of partial treatment, greater limitations caused by the disease and worse self-perception of health when depression is associated with other NCDs.

**Keywords: Medication Adherence, Depression, Self Report, Chronic Disease , surveys, PNAUM**

## **1. APRESENTAÇÃO**

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “Adesão e abandono ao tratamento, limitações e autopercepção de saúde na depressão autorreferida: uma análise da PNAUM”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 10 de junho de 2022. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

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

## 2. INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos (TD) causam impactos nos indivíduos e nos sistemas de saúde e são difíceis de serem mensurados (Knapp, 2003). Em 2019 afetavam 297 milhões de pessoas globalmente (Abbatati et al., 2020), sendo no Brasil a prevalência estimada em 7,6% (Stopa et al., 2015). Na economia, estima-se que a depressão tenha causado perda global de US\$ 16 trilhões entre 2010 e 2030 (Patel et al., 2018), sendo a considerada a maior causa para incapacidade para o trabalho, superior às doenças do coração e dores nas costas (Phyllis Gabriel, 2000). Ao nível nacional a depressão é a quarta maior causa de anos vividos com incapacidade no Brasil (James et al., 2018) e traz ao indivíduo portador da doença não apenas os problemas relacionados à doença em si, mas o estigma (Givens et al., 2007; Interian et al., 2007; JL et al., 2007; Kanter et al., 2008; Ozmen et al., 2005; Simon et al., 2004) e a falta do diagnóstico adequado (Faisal-Cury et al., 2022), o que pode interferir no início do tratamento e na sua efetividade.

Dos fatores de risco identificados para a depressão, destacam-se o sexo feminino, separação ou divórcio recente, desemprego, menor nível educacional, menor índice econômico do indivíduo, ansiedade, diagnóstico de transtorno obsessivo compulsivo, tabagismo, abuso infantil, abuso sexual infantil acrescido de outras experiências traumáticas, eventos negativos na vida do indivíduo, condições físicas crônicas, dores nas costas, cefaleia, doenças coronarianas, artrite, asma, diabetes, derrame e histórico familiar de transtornos de humor (Brunoni et al., 2020; Carpena et al., 2019; Gutiérrez-Rojas et al., 2020; Hölzel et al., 2011; Munhoz et al., 2016). Vale ressaltar que os estudos dos fatores de riscos possuem suas limitações e são restritos às suas populações estudadas, sendo difícil extrapolar esses dados para todas as populações.

O diagnóstico da depressão é complexo, sendo que em geral se utiliza o DSM-5 (American Psychiatric Association [APA], 2013) como fonte de critérios diagnósticos, porém apesar do diagnóstico estar mais consolidado na literatura, a origem da depressão ainda é algo muito estudado e que pouco se conhece. Desde a hipótese das monoaminas (Hillhouse and Porter, 2015) até a hipótese da neuroplasticidade e metaplasticidade sináptica (Liu et al., 2017) tenta-se explicar o fenômeno para auxiliar na elaboração de políticas públicas voltadas para a prevenção da depressão e no desenvolvimento de medicamentos mais efetivos.

Para o tratamento da depressão são utilizadas desde plantas (Nobrega et al., 2022), psicoterapia (Nieuwsma et al., 2012), exercícios (Hu et al., 2020) até os medicamentos antidepressivos já consolidados na prática médica (Cipriani et al., 2018), sendo os mais acessíveis atualmente os inibidores seletivos da receptação de serotonina (Fasipe, 2018). O tratamento medicamentoso para depressão, apesar de consolidados na prática clínica, ainda assim possuem suas ressalvas e são constantemente questionados quanto aos ensaios clínicos realizados e eficácia (Blackburn, 2019) (Leucht et al., 2013) (Papakostas and Fava, 2009) (Kirsch et al., 2008).

Digno de nota, os medicamentos utilizados no tratamento antidepressivo possuem efeitos adversos consideráveis e resposta clínica insatisfatória, além da insatisfação com o tratamento relatada pelos pacientes (Hung, 2014). Muito também pode ser atribuído ao estigma da doença e ao próprio tratamento, com os pacientes sendo considerados e/ou atribuindo a si os rótulos de pessoas sem controle, que apresentam fraqueza emocional e inabilidade em controlar suas emoções (Castaldelli-Maia et al., 2011; Prins et al., 2008). A adesão ao tratamento é um dos conceitos utilizados para medir a relação do paciente com o profissional da saúde e o tratamento referido. A Organização Mundial da Saúde (OMS) traz o conceito de adesão medicamentosa como: *o grau em que o comportamento de um indivíduo corresponde ao que foi acordado com o profissional da saúde em relação a tomar os medicamentos, seguir a dieta e/ou a execução de mudanças no estilo de vida* (World Health Organization, 2003). Sendo a adesão medicamentosa um fenômeno multidimensional e relacionado ao sucesso terapêutico (Brown and Bussell, 2011; Burkhart and Sabaté, 2003) é necessário estimá-la, o que é um problema pela ausência de um padrão ouro, mas que pode ser aliviado pelo uso de uma abordagem multimétodo (Basu et al., 2019).

Uma das formas de medir adesão é o autorrelato, considerada uma medida de fácil aplicação e que pode ser realizada tanto pessoalmente quando à distância, mas que também possui seus problemas, pois pode ter seu padrão de resposta alterado pelo estágio clínico da doença e pelo direcionamento de culpa ao respondente (Lam and Fresco, 2015).

A adesão ao tratamento antidepressivo foi já avaliada em vários estudos de base populacional e com diferentes medidas de adesão usadas. As estimativas de adesão ao antidepressivo vão desde 43% (Lin et al., 2011) até de 85,1% (Freccero et al., 2016). No Brasil poucos estudos avaliaram a adesão ao tratamento antidepressivo. Os que avaliaram foram restritos a amostras ambulatoriais, faculdades e farmácias, sendo a

adesão medicamentosa encontrada variando desde 30,3% em antidepressivos até 96% no uso de antirretrovirais (Andrade et al., 2018; CRUZ et al., 2020; Ibanez et al., 2014; Ribeiro et al., 2014).

Esse contexto indica a necessidade de padronização das medidas de adesão utilizadas nos estudos, devido ao caráter multifatorial da adesão e a ausência de estimativas de adesão ao tratamento antidepressivo em nível nacional. Tais estimativas poderão contribuir com políticas públicas e com melhor compreensão do fenômeno da adesão do brasileiro ao tratamento antidepressivo.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Dados epidemiológicos

Segundo o estudo *Global Burden of Disease* (GBD) de 2019 os transtornos depressivos afetavam cerca de 297 milhões de pessoas no mundo, sendo 197 milhões dessas por Transtorno Depressivo Maior (TDM) (Abbafati et al., 2020; James et al., 2018). A prevalência de TDM na vida estimada por Weissman et al. (1996) a partir de 10 pesquisas de base populacional variou desde 1,0% até 16,9% da população. Quando considerado um período de 12 meses, a prevalência de TDM foi estimada de 1,2% até 10,0% (Weissman, 1996). No ano de 2017 a prevalência de TDM foi de 7,1% nos EUA, sendo mais prevalente entre a faixa de 18-25 anos (13,1%) (NIMH, 2019). No Brasil, segundo Stopa et al. (2015) que usou os dados de autorrelato da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) de 2013, a doença atingiu 7,6% da população, sendo a Região Sul a mais atingida (12,6%) e a região norte a menos atingida (3,1%) (Stopa et al., 2015). Já o GBD obteve prevalência de 3,5% para depressão no Brasil em 2017, sendo o dado de prevalência para TDM de 2,5% (James et al., 2018).

Segundo o GBD, os transtornos depressivos são a quarta maior causa de anos vividos com incapacidade (YLD) no Brasil, o que indica que a doença já possui um grande peso na sociedade brasileira. O efeito da depressão se baseia no fato da doença ser uma das mais custosas entre os transtornos mentais e que pessoas que sofrem com depressão tem menores chances de serem contratadas e, com isso, possuem taxas maiores de desemprego, menor renda anual e maior endividamento (Pinheiro and Razzouk, 2014). Na economia, o prejuízo causado pela depressão é considerado 23 vezes maior do que o gasto com depressão nos serviços de saúde do Reino Unido, o que, apesar de ser um índice alto, é considerado como altamente subestimado pelo autor (Knapp, 2003). No estudo de Muzzi, M. *et al* (2010) os transtornos mentais foram considerados uma das maiores causas de absenteísmo dentre 923 trabalhadores do nível central da Secretaria da Saúde do estado de Mato Grosso (Muzzi et al., 2010). Já o estudo realizado pela Organização Internacional do Trabalho estimou a depressão como a maior causa de incapacidade para o trabalho, sendo superior a outras doenças crônicas como doenças relacionadas ao coração e dores nas costas (Phyllis Gabriel, 2000). Esses motivos se somam aos dados financeiros, já que estima-se que sejam perdidos US\$ 16 trilhões na economia global entre 2010 e 2030 devido à depressão (Patel et al., 2018),

sendo que em 2010 apenas nos EUA a depressão teve um custo de US\$ 210 bilhões (Greenberg et al., 2015).

### **3.2 Fatores relacionados aos Transtornos Depressivos**

Devido à dificuldade do diagnóstico e as características da doença, alguns estudos tentam identificar quais fatores de risco levam indivíduos a terem maior incidência de transtornos depressivos ou quais fatores estão associados à prevalência destes transtornos.

Gutiérrez-Rojas et al (2020) realizaram uma revisão sistemática que analisou estudos de 29 países. Nesse estudo foram consideradas três categorias de fatores associados à TDM: sociodemográficos, saúde mental e físicos. Dos fatores sociodemográficos mais fortemente associados com TDM ou com maior presença em estudos que avaliam essas associações foram: sexo feminino, separação ou divórcio recente e desemprego. Entre os fatores ligados à saúde mental destacaram-se ansiedade, tabagismo, abuso infantil e abuso sexual infantil acrescido de outras experiências traumáticas. Entre os fatores físicos, destacaram-se condições físicas crônicas, dor nas costas, cefaleia, doenças coronarianas, artrite, asma, diabetes e derrame (Gutiérrez-Rojas et al., 2020).

Brunoni et al (2020) utilizaram os dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) para verificar fatores associados à incidência de depressão e fatores preditores de depressão persistente. Os fatores de risco associados com depressão persistente foram: sexo feminino, presença de algum transtorno de ansiedade, diagnóstico de transtorno obsessivo compulsivo, uso de benzodiazepínicos e algum evento negativo na vida do indivíduo. Já fatores associados com a incidência de depressão foram os mesmos já citados para depressão persistente (Brunoni et al., 2020).

A partir dos dados da PNS de 2013 (Carpena et al., 2019), foi estimada a associação entre episódios depressivos maiores e fatores sociodemográficos. Os fatores associados com maior risco de episódios depressivos foram: maior idade, sexo feminino, estado civil solteiro, menor nível educacional, menor índice econômico do indivíduo, e residir na zona urbana.

Munhoz et al (2016) (Munhoz et al., 2016) também utilizaram os dados da PNS de 2013 e estimaram a razão de prevalência de depressão entre adultos. Os fatores associados com uma razão de prevalência de depressão elevada foram: local de moradia

urbana, sexo feminino, idade, menor nível educacional, tabagismo, hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus e doenças cardiovasculares.

Hölzel et al (2011) (Hölzel et al., 2011) realizaram uma revisão sistemática para analisar fatores de risco para depressão crônica. Os fatores considerados mais consistentes dentre os estudos foram: início da doença quando o indivíduo ainda é jovem, longa duração do episódio depressivo, histórico familiar de transtornos de humor. Outros fatores, com evidências menos robustas, foram: transtornos de ansiedade, transtornos de personalidade, abuso de substâncias, baixa integração e/ou suporte social e interações sociais negativas.

### **3.3 Diagnóstico dos Transtornos Depressivos**

De acordo com o DSM-5 (American Psychiatric Association [APA], 2013) existem 8 diferentes tipos de transtornos depressivos:

1. Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor
2. Transtorno Depressivo Maior
3. Transtorno Depressivo Persistente
4. Transtorno Disfórico Pré-menstrual
5. Transtorno Depressivo Induzido por Substância/Medicamento
6. Transtorno Depressivo Devido a Outra Condição Médica
7. Outro Transtorno Depressivo Especificado
8. Transtorno depressivo Não Especificado

O estudo de Malhi et al (2015) (Malhi et al., 2015), cita a categorização de transtornos depressivos em primários e secundários, sendo os transtornos primários o Transtorno Disruptivo da Desregulação do Humor, TDM e Transtorno Depressivo Persistente e os transtornos secundários Transtorno Disfórico Pré-menstrual, Transtorno Depressivo Induzido por Substância/Medicamento, Transtorno Depressivo Devido à alguma Condição Médica.

Para diagnóstico de TDM pelo DSM-5 os critérios são clínicos e subjetivos, sendo eles pelo menos um de dois sintomas fundamentais:

- humor depressivo;
- anedonia.

Pelo menos outros cinco sintomas dentre os citados a seguir:

- sentimento de culpa ou de inutilidade;
- ideação suicida, plano ou tentativa;
- fadiga ou sensação de perda de energia;
- hipersônia ou insônia; perda ou ganho de peso ou apetite;
- capacidade diminuída para pensar ou se concentrar;
- agitação ou retardo psicomotor.

Todos os sintomas, incluindo os fundamentais, devem estar presentes por no mínimo duas semanas e quase todos os dias, com exceção dos sintomas de perda ou ganho de peso e ideação suicida, plano ou tentativa. É essencial para o diagnóstico de TDM que se descartem outras possibilidades de causas para a depressão como uso de alguns antibióticos (Grassi et al., 2001; Heidelbaugh and Holmstrom, 2013; Labay-Kamara et al., 2012), anticoncepcionais (Skovlund et al., 2016), corticoides, anti-hipertensivos, antivirais (Rogers and Pies, 2008) ou até mesmo outros possíveis diagnósticos como transtorno de ansiedade, transtorno bipolar e esquizofrenia (Malhi and Mann, 2018).

### **3.4 Patologia dos Transtornos Depressivos**

Dentre as várias hipóteses científicas criadas para explicar os mecanismos biológicos pelos quais os transtornos depressivos afetam os indivíduos, a que por mais tempo permaneceu como mais aceita foi a hipótese das monoaminas, especialmente de noradrenalina, serotonina (5-HT) e dopamina. Essa hipótese teve sua origem a partir de relato de casos no uso do fármaco anti-hipertensivo reserpina que em altas doses levava os pacientes a um estado depressivo que desaparecia lentamente após a retirada do medicamento. O que posteriormente foi teorizado é que a reserpina diminuía a quantidade de monoaminas no cérebro a partir da inibição do transportador vesicular das monoaminas, gerando uma depleção das monoaminas na fenda sináptica um estado depressivo no paciente. Logo teorizou-se que a diminuição das monoaminas na fenda sináptica teriam um papel direto no surgimento e consolidação da depressão, com necessidade de fármacos que atuassem diretamente no metabolismo e/ou mecanismo de recaptação das mesmas (Hillhouse and Porter, 2015).

Outra evidência de uma possível atuação das monoaminas no mecanismo dos transtornos depressivos foi a utilização da iproniazida (Herbert Fox and Gibas, 1953) um derivado da isoniazida usado no tratamento da tuberculose, que causou efeitos adversos de euforia, aumento de apetite e melhora do sono de pacientes em tratamento

para a tuberculose (SELIKOFF and ROBITZEK, 1952). A iproniazida verificou-se posteriormente ser um fármaco inibidor da *monoamina oxidase* (IMAO) (Zeller and Barsky, 1952), uma enzima responsável pelo metabolismo das monoaminas no cérebro e começou a ter uso *off label* em pacientes com depressão (Cole et al., 1959).

Desde o surgimento da hipótese das monoaminas, inúmeros novos antidepressivos foram descobertos baseando-se na hipótese das monoaminas como a principal causa da depressão nos indivíduos, considerando principalmente um baixo nível de serotonina na fenda sináptica como causa de depressão. A descoberta da fluoxetina foi considerada uma das revoluções dos medicamentos antidepressivos (Lopez-Munoz and Alamo, 2009). A fluoxetina foi o primeiro antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS) e possuía menos efeitos adversos do que os das outras classes, sendo mais bem aceita pelos pacientes (Wong et al., 1995).

Conforme o uso dos medicamentos antidepressivos foi consolidado, surgiram evidências contra a hipótese da deficiência de monoaminas na fenda sináptica como sendo a origem dos transtornos depressivos. Algumas das evidências consistem em: alto nível de 5-HT podendo estar relacionado com o surgimento de transtornos depressivos; demora na ação antidepressiva dos medicamentos antidepressivos; rápido aumento de 5-HT na fenda sináptica logo no início de uso dos antidepressivos, porém com resposta clínica demorada; incapacidade de indução de depressão em sujeitos saudáveis utilizando-se da hipótese das monoaminas como base; *downregulation* de receptores 5-HT no cérebro com o uso dos antidepressivos; pesquisas em variantes genéticas que verificaram um menor risco de depressão em indivíduos com um sistema de recaptação de 5-HT (SERT) mais potentes em relação aos que possuem um SERT menos potente; efetividade de 30-40% dos antidepressivos (Blackburn, 2019) (Baumeister et al., 2003); entre outros (Liu et al., 2017). Com isso a hipótese das monoaminas começou a perder força como a única causa dos transtornos depressivos abrindo espaço para novas ideias, incluindo antidepressivos de ação rápida, algo que não era possível com a teoria das monoaminas e que era muito desejado em pacientes sujeitos a grande risco de suicídio (Blackburn, 2019; Machado-Vieira et al., 2008).

Além disso, mesmo a hipótese das monoaminas começou a sofrer críticas de que ela, na verdade, pode ter gerado um atraso no descobrimento de possíveis outros antidepressivos devido ao caráter simplista com que a hipótese trata as causas dos transtornos depressivos (Liu et al., 2017). Esse movimento coincide com o surgimento

de medicamentos antidepressivos de ação rápida e que exigiam uma reformulação dos mecanismos considerados causadores da depressão e o surgimento de evidências de um possível papel da neuromodulação na depressão e atuação dos antidepressivos como outro papel além de atuar apenas nos neurotransmissores (Agboola et al., 2020; Molero et al., 2018; Williams et al., 2019).

A partir dessas descobertas foi então criada a hipótese da neuroplasticidade como origem dos transtornos depressivos. A neuroplasticidade é o processo que envolve adaptações morfológicas e funcionais dos neurônios em reação a sinalizações internas ou externas (Liu et al., 2017). Na hipótese da neuroplasticidade a origem dos transtornos depressivos vem do estresse como causador de uma adaptação do cérebro a partir da neuroplasticidade e metaplasticidade (Liu et al., 2017).

A metaplasticidade é, de forma muito resumida, adaptação da neuroplasticidade formada a partir dos eventos que afetaram o indivíduo (Hulme et al., 2013) de modo a tornar a plasticidade adaptada para estímulos futuros (Liu et al., 2017), ou como também descrito por Abraham (2008): “plasticidade da plasticidade sináptica” (Abraham, 2008). Episódios depressivos estariam associados a momentos de estresse anteriores na vida dos indivíduos (Cohen et al., 2007) que aumentariam o risco desses episódios depressivos ocorrerem e estariam ligados a pior prognóstico e resistência ao tratamento. Esses eventos estariam ligados principalmente à estruturação do hipocampo, que tem uma diminuição do seu volume associada com a presença de diagnóstico de TDM e/ou sintomas depressivos nos indivíduos (Roddy et al., 2019).

O mecanismo envolvido no efeito do estresse viria da liberação de cortisol durante um evento estressante. O cortisol causaria, então, neurotoxicidade no hipocampo, diminuição de neurogênese, sinaptogênese e criação de novos espinhos dendríticos, enquanto levaria, também, a um aumento de apoptose neuronal. Isso atuando em conjunto de um círculo vicioso de desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (Pariante and Lightman, 2008), que é justamente o principal eixo de controle do cortisol, além da presença de alterações deficitárias na formação morfológica e funcional do hipocampo do indivíduo (Miller and Hen, 2015). Com as evidências apontando para o fato dos antidepressivos aumentarem a neurogênese (Malberg et al., 2000), plasticidade e aprendizado (Pittenger and Duman, 2008) a teoria da neuroplasticidade vem se fortalecendo e antidepressivos que sejam guiados por essa hipótese podem ser esperados.

### **3.5 Tratamento farmacológico da depressão**

Os medicamentos antidepressivos são classificados em treze classes diferentes de acordo com o mecanismo de ação, excetuando-se os da classe dos antipsicóticos atípicos, já que possuem diversos mecanismos (Quadro 1) (Fasipe, 2018). Os diversos mecanismos de ação levam a diferentes efeitos adversos entre as classes e as vezes entre medicamentos da mesma classe. Alguns autores discutem problemas relacionados aos desenhos de ensaios clínicos realizados com os antidepressivos e que levaram à suas aprovações (Blackburn, 2019); (Leucht et al., 2013); (Papakostas and Fava, 2009) e problemas associados aos tratamentos, como efetividade não discernível do placebo em depressão leve ou moderada segundo Fournier et al (2010) (Fournier et al., 2010), efeitos adversos (Coupland et al., 2018) e eficácia contestada por Kirsch et al (2008) (Kirsch et al., 2008). Revisão sistemática e meta-análise de Cipriani et al (2018) (Cipriani et al., 2018) demonstrou eficácia de 21 antidepressivos comercializados. Moncrieff e Kirsch (2015) atribuem muitos dos efeitos clínicos dos antidepressivos em ensaios clínicos randomizados duplo cego à quebra do cegamento devido à presença dos efeitos adversos nos grupos randomizados para uso de antidepressivos (Moncrieff and Kirsch, 2015). Estão associados ao uso dos medicamentos antidepressivos uma taxa considerável de insatisfação com o tratamento, presença de efeitos adversos e resposta clínica insatisfatória (Hung, 2014). Esses fatores contribuem para que a adesão medicamentosa ao tratamento e a persistência ao tratamento com estes medicamentos sejam baixas, com pacientes abandonando o tratamento precocemente ou não utilizando os medicamentos de forma apropriada (Sansone and Sansone, 2012). A taxa de não adesão medicamentosa entre os estudos possui variações, que vão desde 5,4% até 87,6%, o que pode ser relacionado às diferentes amostras analisadas ou pelo método de medida da adesão medicamentosa (Sansone and Sansone, 2012).

O tratamento farmacológico para os transtornos depressivos também enfrenta o estigma relacionado tanto à doença quanto aos tratamentos medicamentosos. A percepção do tratamento medicamentoso para a depressão em um indivíduo como uma falta de controle pessoal, fraqueza emocional e incapacidade de controlar suas emoções pode contribuir para uma menor adesão medicamentosa, porém os achados são inconclusivos até o momento (Castaldelli-Maia et al., 2011); (Prins et al., 2008). As características relacionadas ao estigma são originadas tanto do próprio indivíduo quanto do círculo social e sociedade onde ele se encontra e variam de cultura para cultura

(Givens et al., 2007; Interian et al., 2007; JL et al., 2007; Kanter et al., 2008; Ozmen et al., 2005; Simon et al., 2004).

### 3.6 Adesão ao tratamento medicamentoso

Um dos conceitos utilizados para medir a relação do paciente com o profissional da saúde e o tratamento referido é o termo *Medication Adherence* (adesão medicamentosa). A OMS conceitua a adesão medicamentosa como: *o grau em que o comportamento de um indivíduo corresponde ao que foi acordado com o profissional da saúde em relação a tomar os medicamentos, seguir a dieta e/ou a execução de mudanças no estilo de vida* (World Health Organization, 2003). De acordo com esse conceito o comportamento do paciente, relação do paciente com o profissional de saúde, desfechos e objetivos do tratamento, uso do medicamento tal como prescrito e outros fatores que podem influenciar nestes comportamentos são agregados (Lehane and McCarthy, 2009).

Outro conceito utilizado é o de *compliance*, que é *o grau em que o comportamento do paciente coincide com o aconselhado pelo médico ou profissional da saúde* (Al-Saffar et al., 2008). O termo *compliance*, porém, vem do verbo inglês *comply*, que tem o significado de *“to act according to an order, set of rules or request”* (COMPLY | Significado, definição em Dicionário Inglês, n.d.) que pode ser traduzido como “agir de acordo com uma ordem, conjunto de regras ou solicitação”. O uso desse termo é criticado por ter uma conotação negativa, sugerindo submissão e obediência do paciente (Leite and Vasconcellos, 2003) e que o não cumprimento da indicação (*non-compliance*) teria significado de desobediência ou de punição por não seguir as indicações do profissional da saúde (Vermeire et al., 2001). Devido a esse caráter paternalista e de imposição do profissional da saúde que estaria implícito em *compliance* (Lehane and McCarthy, 2009) o uso de adesão medicamentosa se mostrou uma alternativa.

Uma alternativa ao termo *compliance* e *adherence* é o termo *concordance*, que é definido como *um acordo encontrado entre o paciente e o profissional de saúde após uma negociação que respeite as crenças e preferências do paciente ao determinar quando e como os medicamentos serão tomados* (Lehane and McCarthy, 2009). O termo compreende uma visão de saúde e serviços de saúde centrada no paciente. Com isso o paciente e o profissional da saúde são vistos como pessoas preparadas para uma

parceria relativa ao uso de medicamentos e uma aliança entre o paciente e o profissional de saúde (Lehane and McCarthy, 2009).

A aplicação de *concordance* possibilitaria ao paciente conseguir expressar suas preocupações e dificuldades surgidas no âmbito da sua vida (Brunton, 2017) e dinâmicas sociais dos tratamentos ao profissional de saúde de um modo que essas dificuldades não sejam marginalizadas (Britten, 2014). O termo *concordance* também está sujeito a críticas, relativos à dificuldade da implantação do conceito em um padrão de atendimento de saúde que se utilize dele para melhoria dos sistemas de saúde, além da dificuldade de medir aquilo do qual ele se propõe a realizar e questões relativas às consequências de uma implantação do termo em situações diversas (Bond, 2003).

Não há consenso sobre qual termo deve ser utilizado, já que esses conceitos sofreram adaptações conforme os estudos foram sendo realizados e possuem significados diferentes (De las Cuevas, 2011). Brunton (2017) sugere que mesmo o termo *adherence* indica uma diferença de poder entre o paciente e o profissional de saúde, sendo apenas uma substituição politicamente correta do termo *compliance* e que o termo *non-adherent* é um modo de culpar o paciente do mesmo modo que *non-compliant* (Brunton, 2017). Como contraponto é sugerido que mesmo que esse “cumprimento” ao tratamento pareça indicar submissão, ocorre a participação ativa do paciente no processo e que ele não é mais apenas um agente passivo na interação (Lehane and McCarthy, 2009).

Do mesmo modo, Aronson (2007) indica que em relação à *concordance* existe a possibilidade do paciente e do profissional da saúde não concordarem em relação à qual o melhor modo de se lidar com um tratamento ou medidas de prevenção, já que a experiência e conhecimento entre as partes varia absurdamente e são de pontos de vista raramente sobressalentes (Aronson, 2007). Além disso, se discute se a responsabilidade pelo tratamento deve ser vista de modo igual ao paciente e ao profissional da saúde, já que o que faz com que o paciente mantenha o tratamento de acordo com o que o profissional de saúde recomenda é bem diferente dos motivos pelos quais o profissional da saúde faz as recomendações. O objetivo dos dois agentes são o mesmo (cura, diminuição da dor, melhora clínica, etc), porém os motivos subjacentes são bem diferentes entre os dois atores, já que o profissional tem que seguir uma ética e obrigações profissionais e os pacientes não (Kelley, 2005).

Apesar das limitações presentes em cada termo, a adesão medicamentosa (*adherence*) é o termo de escolha da OMS e a maioria dos artigos mais recentes

referentes à pesquisas de amostras representativas da população encontrados nesse estudo utilizam o termo *adherence*. No entanto, ainda é difícil distinguir os termos nos estudos que avaliam este comportamento. O motivo dessa observação é devido à ampla utilização dos métodos substitutivos para avaliar a adesão medicamentosa *medication possession ratio* (MPR) e *proportion of days covered* (PDC), que utilizam em geral dados referentes às prescrições médicas. Com isso os indivíduos são classificados entre baixa adesão, adesão intermediária e alta adesão ou até mesmo em não aderentes e aderentes baseados nessas medidas. Isso indica que o nível de adesão dos pacientes é medido baseando-se em quantos medicamentos foram dispensados e supostamente tomados em relação ao que foi prescrito pelo médico, o que não torna a medida de *adherence* diferente da medida de *compliance* nesses estudos.

### **3.7 Métodos e técnicas para mensuração da adesão medicamentosa**

Com a adesão medicamentosa sendo relacionada ao sucesso terapêutico (Brown and Bussell, 2011; Burkhart and Sabaté, 2003), fazem-se necessárias medidas da adesão medicamentosa para uso clínico e na pesquisa. Essas medidas são classificadas em diretas e indiretas. As medidas diretas compreendem as análises laboratoriais de sangue, urina e outro fluídos na busca do medicamento em si, metabólitos ou marcadores biológicos referentes ao medicamento (Osterberg and Blaschke, 2005). As medidas diretas são consideradas invasivas, suscetíveis a vários fatores e pouco úteis em medicamentos com alta meia vida biológica, justamente uma característica muito presente em medicamentos para doenças psiquiátricas.

As medidas indiretas compreendem questionários, contagem de doses, taxas de refis ou dispensações, resposta clínica, monitores eletrônicos, marcadores fisiológicos, diários e, quando o paciente é uma criança, questionário para o cuidador (Osterberg and Blaschke, 2005). As medidas indiretas estão suscetíveis a erros de julgamento do profissional da saúde e/ou paciente, manipulação do paciente em relação ao medicamento, confundimento com outros fatores relacionados à melhora clínica, alto custo e distorções, entre outros (Lam and Fresco, 2015; Osterberg and Blaschke, 2005).

Nas pesquisas de base populacional que desejam verificar a adesão medicamentosa, as medidas de adesão mais utilizadas geralmente são as taxas de refis e autorrelato, devido a facilidade de aplicação dessas medidas em serviços de saúde. As taxas de refis são baseadas nos históricos de saúde disponíveis em bases de dados

nacionais ou de serviços de saúde privados (Harpe, 2009). Os métodos baseados nas taxas de refis mais utilizados são o *medication possession ratio* (MPR) e *proportion of days covered* (PDC) (Lima-Dellamora et al., 2017). O MPR consiste na proporção estimada entre os dias abrangidos pelos medicamentos obtidos desde a primeira dispensação e o período total de observação. Já o PDC consiste na razão entre os dias abrangidos pelo medicamento obtido e o número de dias do período em que o paciente esteve sendo observado desde a primeira dispensação até o final do período, sendo calculado individualmente para cada medicamento. Os valores de PDC são limitados a 1 e são considerados mais conservadores que os de MPR. As duas medidas são semelhantes quando usadas em pacientes que fazem monoterapia. Já em pacientes com mais de um medicamento em uso a diferença se torna mais aparente. Nesses pacientes o MPR pode assumir valores maiores do que 1, enquanto o PDC não. Vale ressaltar que a descrição e cálculo das duas medidas pode variar entre estudos (Raebel et al., 2013).

Os métodos de autorrelato, por sua vez, podem ser realizados tanto por uma pergunta não validada quanto por várias perguntas estruturadas e validadas. Os autorrelatos são utilizados pela sua facilidade de aplicação, podendo ser realizados tanto pessoalmente, quanto à distância (Lavrakas, 2008).

As medidas de autorrelato são fáceis de aplicar, possuem inúmeras opções, dependendo do tempo e custos envolvidos, e são utilizadas tanto na prática clínica quanto em pesquisas maiores, sendo amplamente aceitas. Os vieses associados a essas medidas envolvem a aplicação de um questionário subjetivo por um profissional da saúde e/ou pesquisador que possa direcionar o respondente, variáveis associadas com a doença que podem tornar as respostas mais negativas ou positivas dependendo da fase da doença do respondente e direcionamento de culpa aos pacientes não aderentes (Lam and Fresco, 2015), além do viés de memória, que tem na depressão um comportamento mais realista, com pacientes relatando mais esquecimento que em outras doenças (Łosiak et al., 2019). Das medidas de autorrelato mais usadas nos transtornos depressivos se destacam os questionários *Brief Medication Questionnaire* (BMQ), *Eight-Item Morisky Medication Adherence Scale* (MMAS-8) e o *Four-item Morisky, Green and Levine Self-Reported Medication Taking Scale* (MGLS), além de um questionário específico para antidepressivos, o *Antidepressant Adherence Scale* (AAS).

O BMQ é composto por três domínios: regime, crenças e recordação. Em “regime” são realizadas cinco perguntas de modo a verificar possíveis falhas na adesão devido à omissão no consumo do medicamento, interrupção do tratamento, doses extras

utilizadas, falta de conhecimento do regime e/ou medicamentos. Em “crenças” é avaliado se o paciente sente que o medicamento funciona ou não e se algum medicamento gera incômodo. Por último, em “recordação” avaliam-se as dificuldades relacionadas ao hábito de tomar os medicamentos e a existência de polimedicação na terapia. No estudo original o BMQ foi padronizado a partir de pacientes com hipertensão e obteve especificidade de 1 e sensibilidade de 0,8 na seção de regime, especificidade de 0,8 e sensibilidade de 1 na seção de crenças e especificidade de 0,4 e sensibilidade de 0,4 na seção de recordação (Svarstad et al., 1999). O alfa de Cronbach não está disponível no estudo original, porém em uma tradução para a língua portuguesa o alfa de Cronbach foi estimado em 0,66 (Ben et al., 2012). A escala já vem sendo utilizada para medir a adesão medicamentosa de pacientes com depressão e outras doenças crônicas (Kales et al., 2013; Sirey et al., 2017; Srimongkon et al., 2019; Tavares et al., 2016).

O MMAS-8 consiste em sete itens dicotômicos de resposta sim ou não e um item de escala Likert de 1 a 5. É um método de medida de adesão considerado como um bom descritor do comportamento do paciente em relação à adesão, mas não sendo um bom medidor dos motivos de uma não adesão (Tan et al., 2014). A sensibilidade obtida no estudo original foi de 0,93 para a identificação de baixa adesão e a especificidade foi de 0,53 quando se tratou de pacientes com hipertensão arterial sistêmica, com um alfa de Cronbach de 0,83 (Morisky et al., 2008), mas a escala já vem sendo utilizada em pacientes com transtornos depressivos (Katzmann et al., 2019; Son and Won, 2017; Tong et al., 2020) com sucesso.

O MGLS é baseado no *Morisky Medication Adherence Scale-4* (MMAS-4) e é constituído em quatro questões dicotômicas de resposta sim ou não (Morisky and Dimatteo, 2011). Possui como principal característica a rápida aplicação para a identificação de possíveis fatores impeditivos para a adesão medicamentosa, mas devido ao seu tamanho diminuto não é possível identificar que fatores são esses (Lam and Fresco, 2015). A sensibilidade obtida no estudo que validou a escala original foi de 0,81 e a especificidade de 0,44, se tratando de pacientes com hipertensão arterial sistêmica (Morisky et al., 1986), com um alfa de Cronbach de 0,61. Para pacientes em uso de antidepressivos o alfa de Cronbach obtido foi de 0,62 e 0,70, com 72,2% de sensibilidade e 74,1% de especificidade para pacientes com adesão medicamentosa  $\geq$  80% (Srimongkon et al., 2019).

O AAS, assim como o MGLS, é baseado no *Morisky Medication Adherence Scale-4*, consistindo em modificações nas perguntas de modo a transformar respostas dicotômicas do questionário original em variáveis contínuas. O questionário foi validado e resultou em um Alfa de Cronbach de 0,66. É um questionário modificado para avaliar a adesão aos antidepressivos, mas nenhuma modificação específica em relação à depressão e antidepressivos foi feita no questionário. Além de um estudo do mesmo autor avaliando as propriedades psicométricas da escala, nenhum outro estudo utilizando a escala foi localizado (Gabriel, 2016; Gabriel and Violato, 2010).

### **3.8 Adesão medicamentosa aos antidepressivos em outros países**

A seguir são apresentados alguns exemplos de estudos de base populacional ou que utilizaram amostras comparáveis às nacionais em suas características demográficas.

Aguglia et al (2012) (Aguglia et al., 2012) conduziram um estudo de coorte retrospectivo na Itália utilizando-se de uma base de dados de pacientes com transtornos depressivos que foram obtidos a partir de médicos cadastrados. A amostra foi obtida entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2009 e foi considerada representativa do país por comparação com os dados censitários. O diagnóstico de transtorno depressivo era confirmado a partir do código da doença obtido a partir do International Classification of Diseases – Clinical Modification (NCHS (U.S.), Council on Clinical Classifications., CPHA., 1978). O estudo foi direcionado para medir a adesão medicamentosa de antidepressivos das classes ISRS e inibidores da recombinação de serotonina e norepinefrina (SNRI), sendo a adesão medicamentosa medida a partir de PDC e classificada em baixa adesão ( $PDC \leq 40\%$ ), intermediária ( $40\% \leq PDC \leq 80\%$ ) e alta adesão ( $PDC \geq 80\%$ ). Os pacientes que utilizavam antidepressivos da classe ISRS foram o que obtiveram maior frequência de alta adesão (28,5%) e menos baixa adesão (37,2%), já a alta adesão dos pacientes em uso da classe dos INRS foi de 18,4%.

Bulloch et al (2011) (Bulloch and Patten, 2010) foi um estudo transversal realizado no Canadá que utilizou uma base de dados representativa do país contendo 36.984 adultos, sendo destes 2.542 respondentes que utilizavam antidepressivos. No estudo avaliou-se a utilização de antidepressivos em geral, sem confirmação de que eram utilizados em pacientes com diagnóstico de depressão. A adesão medicamentosa foi medida utilizando-se de um autorrelato não validado para medida de adesão. A adesão medicamentosa encontrada foi de 54,1%, sem diferença estatisticamente

significativa entre os gêneros e a faixa de idade de 15-24 anos foi relatada como a menos aderente ao tratamento.

Hafferty et al (2019) (Hafferty et al., 2019) realizaram um estudo de coorte retrospectivo utilizando-se de uma base de dados familiar-populacional da Escócia e dados de pacientes entre 2006 até 2011. No estudo avaliaram-se as dispensações de medicamentos antidepressivos realizadas para os pacientes e esses dados foram utilizados para cálculo do MPR e PDC. A adesão medicamentosa média encontrada pelo estudo descrita em MPR foi de 96,0% e PDC de 84,9%, caso o padrão de paciente considerado aderente seja um paciente com PDC  $\geq$  80% então 69,0% dos pacientes do estudo tiveram adesão medicamentosa adequada. A adesão medicamentosa, quando descrita por PDC foi similar entre as classes de antidepressivos, sendo os valores encontrados: ISRS = 84,5%, antidepressivos tricíclicos (TCA) = 84,3%, IMAO = 77,3% e outros antidepressivos = 83,9%.

Krivoy et al (2015) (Krivoy et al., 2015) em um estudo de coorte retrospectivo a partir de uma base de dados representativa da população de Israel. Essa base de dados continha dados de pacientes para os quais foram prescritos medicamentos antidepressivos, de janeiro de 2008 até dezembro de 2011, sem especificar o diagnóstico dos pacientes. A adesão medicamentosa foi descrita por MPR e o nível de adesão medicamentosa encontrado para a população foi de 51%, sendo semelhante entre os homens e mulheres.

Lin et al (2011) (Lin et al., 2011) em um estudo transversal utilizaram uma base de dados representativa da população dos Estados Unidos da América dentre os anos 2000 até 2007. Para cálculo de adesão medicamentosa foram incluídos pacientes diagnosticados com TDM ou transtorno bipolar segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision* (American Psychiatric Association, 2000) (DSM-4). Os pacientes com transtorno bipolar foram excluídos posteriormente do cálculo seguindo a lógica da diferença de tratamento entre as duas doenças, já que sua inclusão ocorreu devido a um problema na própria base de dados utilizada. O método de medida de adesão foi o PDC, sendo a adesão medicamentosa média obtida de 43%, sendo apenas 23% dos pacientes do estudo classificados como de alta adesão.

Ravasio et al (2009) (Ravasio et al., 2009) foi um estudo realizado na Itália a partir de uma base de dados de pacientes comparável à da população italiana a partir de dados censitários, essa base de dados possuía informações referentes ao diagnóstico e

prescrições dispensadas. Foram inclusos pacientes diagnosticados com depressão a partir da Classificação Internacional de doenças 9ª edição (CID-9) (Organization, 1978) e a adesão medicamentosa foi descrita por PDC sendo os pacientes classificados em três grupos: aderentes (MPR  $\geq$  80%), parcialmente aderentes (MPR de 40 até 79%) e não aderentes (MPR  $\leq$  39%). O medicamento com maior taxa de adesão medicamentosa foi o escitalopram, com 14,2% dos pacientes considerados aderentes ao tratamento e a venlafaxina o medicamento com menor taxa de adesão, sendo 3,8% dos pacientes considerados aderentes ao tratamento.

Freccero et al (2016) (Freccero et al., 2016) realizaram um estudo transversal utilizando os dados de prescrições dispensadas nas farmácias públicas da Suécia entre 1º de julho de 2005 e 31 de dezembro de 2008, a população foi considerada representativa da população sueca pelos autores, mas detalhes da amostragem e bases para a afirmação não foram explanados. Os pacientes eram incluídos caso tivessem recebido uma prescrição de ISRS ou IRSN cuja indicação, baseada no CID-10, fosse para episódios depressivos, transtorno do pânico, outros transtornos ansiosos e transtorno ansioso não especificado, foram excluídos pacientes com transtorno depressivo recorrente ou com uso prévio de antidepressivos. O objetivo do estudo era estimar a adesão medicamentosa à partir da dispensação da primeira prescrição. A adesão medicamentosa estimada foi de 85,1% (dispensação em menos de 30 dias) em geral e de 85,3% para pacientes com diagnóstico de episódios depressivos.

### **3.9 Adesão medicamentosa aos antidepressivos no Brasil**

No Brasil alguns estudos visaram estimar a adesão medicamentosa, descritos a seguir.

Ribeiro et al (2014) verificaram a adesão medicamentosa em estudantes de medicina de uma Faculdade do Estado de São Paulo. A amostra obtida foi de 33 alunos, do total de 289 voluntários, que relataram o uso de antidepressivos e a adesão dos alunos foi medida pelo MGLS. A amostra consistia em indivíduos de 18-27 anos, sem filhos, solteiros e que não trabalhavam. Apenas 10 (30,3%) indivíduos obtiveram escore no teste condizente com adesão medicamentosa satisfatória, 18 (54,5%) não apresentaram score de adesão medicamentosa satisfatória e 5 (15,2%) não responderam ao teste (Ribeiro et al., 2014).

Andrade et al (2018) avaliaram a utilização de antidepressivos por pacientes do Sistema de Atendimento Médico Especializado de Juazeiro do Norte. De 50 pacientes,

25 (50%) utilizavam os antidepressivos para tratamento de depressão, 18 (36%) para ansiedade, 5 (10%) para insônia, 1 (2%) para enxaqueca e 1 (2%) para hérnia de disco. Amitriptilina e fluoxetina eram utilizados por 48 (96%) pacientes no total, sendo cada um dos medicamentos utilizados por 24 pacientes (48%) e citalopram e venlafaxina correspondendo aos 2 (4%) pacientes restantes. Nesse estudo o questionário usado não foi explicitado, sendo apenas citado que os escores foram baseados na adaptação brasileira do *Cuestionario para la Evaluación de la Adhesión al Tratamiento Antiretroviral* (Remor et al., 2007) utilizado para medida de adesão de antirretrovirais em pacientes com HIV. No estudo 96% dos pacientes apresentaram adesão em nível satisfatório e 4% em nível moderado (Andrade et al., 2018).

Ibanez et al (2014) realizaram um estudo transversal em um Núcleo de Saúde Mental localizado no interior do estado de São Paulo. O estudo avaliou a adesão medicamentosa em pacientes com depressão (diagnóstico estabelecido pelo médico psiquiatra do local de estudo) em uso de medicamentos para depressão. Foram avaliados 27 indivíduos e a adesão medicamentosa foi medida utilizando do Teste de Medida de Adesão (MAT) (Delgado and Lima, 2001) que é baseado no MGLS e consiste em 7 itens em escala de Likert. No estudo 29,6% dos pacientes foram considerados como não aderentes ao tratamento. Não foram especificados quais medicamentos e classes de medicamentos antidepressivos eram os mais usados (Ibanez et al., 2014).

Cruz et al (2020) avaliaram a adesão de usuários em busca de medicamentos antidepressivos em uma rede de drogarias do município de Montes Claros no estado de Minas Gerais entre os meses de setembro e outubro de 2017. Pacientes com idades entre 18 e 60 anos eram elegíveis e no total participaram 200 pacientes. A avaliação da adesão aos antidepressivos foi realizado a partir do MMAS-4. No estudo 36% dos pacientes foram considerados aderentes ao tratamento, 35% classificados com adesão moderada e 27% como baixa adesão. O antidepressivo mais utilizado foi a fluoxetina, seguido de escitalopram e sertralina (CRUZ et al., 2020).

Quadro 1. Classes dos antidepressivos, listagem e efeitos adversos mais comuns

Classificação baseada no mecanismo de ação do medicamento (Fasipe, 2018)	Medicamentos	Efeitos Adversos mais comuns
Antidepressivo Tricíclico (TCA)	Amitriptilina <sup>b</sup> , imipramina <sup>b</sup> , desipramina <sup>b</sup> , nortriptilina <sup>b</sup> , clomipramina <sup>b</sup> , trimipramina <sup>b</sup> , protriptilina e doxepina <sup>b</sup>	Ganho de peso, constipação, visão borrada, boca seca, tontura, hipotensão, sonolência, entre outros (Fasipe, 2018).
Inibidor da Monoamina Oxidase (IMAO)	Fenelzina, nialamida, isocarboxazida, hidracarbazina, tranilcipromina, moclobemida <sup>b</sup> , bifemelane, pirlindole, toloxatone, selegilina, rasagilina e safinamida	Hipotensão ortostática, tontura, sonolência, insônia, náuseas, parestesia, entre outros (Drugs.com, 2020a).
Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina (SSRI)	Fluoxetina <sup>a, b</sup> , sertralina <sup>a, b</sup> , paroxetina <sup>a, b</sup> , citalopram <sup>a, b</sup> , escitalopram <sup>a, b</sup> e fluvoxamina <sup>a, b</sup>	Ansiedade, problemas relacionados ao sono, libido diminuída, problemas gastrointestinais, menor apetite, perda de peso, náusea, entre outros (Fasipe, 2018).
Inibidor da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (SNRI)	Venlafaxina <sup>a, b</sup> , desvenlafaxina <sup>a, b</sup> , duloxetina <sup>a, b</sup> e levomilnacipram <sup>b</sup>	Náusea, xerostomia, tontura, dores de cabeça, suor excessivo, disfunção erétil ou alterações na função sexual, entre outros (Mayo Clinic, 2020).
Inibidor da Recaptação de Norepinefrina e Dopamina (NDRI)	Bupropiona <sup>a, b</sup>	Ansiedade, xerostomia, hiperventilação, batimentos irregulares, irritabilidade, cansaço, tremores, problemas relacionados ao sono, entre outros (Drugs.com, 2020b).
Inibidor Seletivo da Recaptação de Norepinefrina (NRIS)	Reboxetine <sup>b</sup> e atomoxetina	Suor excessivo, constipação, xerostomia, hiponatremia, insônia, sedação, entre outros (Whiskey and Taylor, 2013).
Antagonistas de Receptores de Serotonina com Inibidor da Recaptação de Serotonina (SARI)	Trazodona <sup>a, b</sup> , nefazodona <sup>a</sup> e vortioxetina <sup>b</sup>	Hipertensão, dores de cabeça, fadiga, constipação, xerostomia, tontura, sonolência, náusea, arritmias cardíacas, entre outros (Drugs.com, 2020c, 2020d, 2020e).
Agonista Parcial do Autoreceptor 5-HT1a com Inibidor da Recaptação de Serotonina (SPARI)	Vilazodona <sup>b</sup>	Diarreia, tontura, xerostomia, náusea, problemas relacionados ao sono, dores abdominais, entre outros (Drugs.com, 2020f).
Antagonista do Receptor Noradrenérgico $\alpha$ -2 e aos Receptores 5-HT2A, 5HT2C e 5HT3 (NASSA)	Mirtazapina <sup>a, b</sup> e mianserina <sup>b</sup>	Agranulocitose, constipação, tontura, sonolência, xerostomia, aumento de apetite, ganho de peso, entre outros (Drugs.com, 2020g, 2020h).
Inibidor da Recaptação de Norepinefrina com Antagonista dos Receptores de Serotonina (NRISA)	Maprotilina <sup>b</sup>	Rash cutâneo, constipação, náusea ou vômito, tremores, convulsões, agitação e perda de peso (Drugs.com, 2020i).
SNRI e Antagonista de Receptores de Serotonina com Antagonismo à Receptores D2	Amoxapina	Agitação, arritmia ou presença de batimentos irregulares, nervosismo, mudanças de comportamento, problemas relacionados ao sono, tremores e problemas relacionados ao controle de musculatura, entre outros (Drugs.com, 2020j).
Antipsicóticos Atípicos	Olanzapina <sup>b</sup> , quetiapina <sup>b</sup> , risperidona <sup>b</sup> , lurasidona e aripiprazol <sup>b</sup>	Ganho de peso, diabetes mellitus, hiperlipidemia, prolongação do intervalo QTc, miocardite, problemas relacionados à vida sexual, sintomas extrapiramidais, entre outros (Üçok and Gaebel, 2008).
Antagonista/Agonista parcial do Ionoceptor NMDA	Esketamina	Ansiedade, confusão mental, sensações de irrealidade, nervosismo, tontura, sonolência, entre outros (Drugs.com, 2020k).

a – Antidepressivos de segunda geração

b – medicamentos passíveis de dosagem do fármaco e/ou metabólitos

## **4. OBJETIVOS**

### **Objetivos**

#### **Objetivo Geral**

Comparar a adesão ao tratamento de adultos com depressão associada ou não a outras doenças crônicas com a adesão dos pacientes com doenças crônicas exceto depressão, e avaliar o efeito do abandono de tratamento, limitações causadas pelas doenças e autopercepção de saúde na adesão.

#### **Objetivos Específicos**

1 Estimar a adesão ao tratamento da depressão e avaliar as diferenças entre os níveis de adesão ao tratamento entre diferentes grupos de indivíduos com depressão associada ou não a outras doenças crônicas e o grupo de doenças crônicas exceto depressão.

2 Avaliar as diferenças entre o nível de abandono de tratamento entre diferentes grupos de indivíduos com depressão associada ou não a outras doenças crônicas e o grupo de doenças crônicas exceto depressão.

3 Avaliar as limitações causadas doenças e autopercepção de saúde entre diferentes grupos de indivíduos com depressão associada ou não a outras doenças crônicas e o grupo de doenças crônicas exceto depressão.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9/ATTACHMENT/96EE692B-E8A2-4D2B-AB04-5A9B1490A107/MMC2E.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9/ATTACHMENT/96EE692B-E8A2-4D2B-AB04-5A9B1490A107/MMC2E.PDF).

Abraham WC. Metaplasticity: Tuning synapses and networks for plasticity. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:387–99. <https://doi.org/10.1038/nrn2356>.

Agboola F, Atlas SJ, Touchette DR, Fazioli K, Pearson SD. The effectiveness and value of esketamine for the management of treatment-resistant depression a summary from the Institute for Clinical and Economic Review’s Midwest Comparative Effectiveness Public Advisory Council. *J Manag Care Spec Pharm* 2020;26:16–20. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.1.16>.

Aguglia E, Ravasio R, Simonetti M, Pecchioli S, Mazzoleni F. Use and treatment modalities for SSRI and SNRI antidepressants in Italy during the period 2003–2009. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1475–84. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.713341>.

Al-Saffar N, Abdulkareem A, Abdulhakeem A, Salah A-Q, Heba M. Depressed patients’ preferences for education about medications by pharmacists in Kuwait. *Patient Educ Couns* 2008;72:94–101. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2008.01.027>.

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR (text revision). 2000.

American Psychiatric Association [APA]. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: Artmed; 2013.

Andrade JM, Souza FAF de, Duarte JF, Leite PIP, Carvalho PM de M. Avaliação da Adesão ao Tratamento com Antidepressivos em Pacientes de uma Farmácia Pública no Interior do Ceará. *Id Line Rev Psicol* 2018;12:203–12. <https://doi.org/10.14295/idonline.v12i42.1306>.

Aronson JK. Compliance, concordance, adherence. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63:383–4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.02893.x>.

Basu S, Garg S, Sharma N, Meghachandra Singh M. Improving the assessment of medication adherence: Challenges and considerations with a focus on low-resource settings. *Tzu-Chi Med J* 2019;31:73. [https://doi.org/10.4103/TCMJ.TCMJ\\_177\\_18](https://doi.org/10.4103/TCMJ.TCMJ_177_18).

Baumeister AA, Hawkins MF, Uzelac SM. The myth of reserpine-induced depression: Role in the historical development of the monoamine hypothesis. *J Hist Neurosci* 2003;12:207–20. <https://doi.org/10.1076/jhin.12.2.207.15535>.

Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The brief medication questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica* 2012;46:279–89. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102012005000013>.

Blackburn TP. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years. *Pharmacol Res Perspect* 2019;7. <https://doi.org/10.1002/prp2.472>.

Bond CM. Concordance - is it a synonym for compliance or a paradigm shift? *Pharm J* 2003;271:496–7.

Britten N. Concordance. *Wiley Blackwell Encycl. Heal. Illness, Behav. Soc.*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014, p. 299–302. <https://doi.org/10.1002/9781118410868.wbehibs038>.

Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc* 2011;86:304–14. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575>.

Brunoni AR, Santos IS, Passos IC, Goulart AC, Koyanagi A, Carvalho AF, et al. Socio-demographic and psychiatric risk factors in incident and persistent depression: An analysis in the occupational cohort of ELSA-Brasil. *J Affect Disord* 2020;263:252–7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.155>.

Brunton S. I have never liked the term “compliance.” *Clin Diabetes* 2017;35:76–7. <https://doi.org/10.2337/cd17-0010>.

Bulloch AGM, Patten SB. Non-adherence with psychotropic medications in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010;45:47–56. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0041-5>.

Burkhart P V, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh an Off Publ Sigma Theta Tau Int Honor Soc Nurs* 2003;35:207.

Carpena MX, Martins-Silva T, Costa FS, Darley R, de Mola CL. Contextual risk factors of depression and suicidal thoughts in brazilian adults: A multilevel analysis. *Brazilian J Psychiatry* 2019;41:433–6. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2018-0315>.

Castaldelli-Maia JM, Scomarini LB, Andrade AG De, Bhugra D, De Toledo Ferraz Alves TC, D’Elia G. Perceptions of and attitudes toward antidepressants: Stigma attached to their use- A review. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:866–71. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3182388950>.

Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018;391:1357–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7).

Cohen S, Janicki-Deverts D, Miller GE. Psychological stress and disease. *J Am Med Assoc* 2007;298:1685–7. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>.

Cole CE, Patterson RM, Craig JB, Thomas WE, Ristine LP, Stahly M, et al. A Controlled study of efficacy of iproniazid in treatment of depression. *AMA Arch Gen Psychiatry* 1959;1:513–8. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1959.03590050081010>.

COMPLY | Significado, definição em Dicionário Inglês. n.d. <https://dictionary.cambridge.org/pt/dicionario/ingles/comply> (accessed June 24, 2020).

Coupland C, Hill T, Morriss R, Moore M, Arthur A, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in people aged 20-64 years: Cohort study using a primary care database. *BMC Med* 2018;16:36. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1022-x>.

CRUZ AFP, MELHO VM, DE SOUZA BFX, SILVA GR, SILVA PEEM, CARVALHO SJ. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. *Brazilian J Heal Pharm* 2020;2:27.

Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saúde Doenças* 2001;2:81–100.

Drugs.com. List of MAO inhibitors + Uses & Side Effects - Drugs.com 2020a. <https://www.drugs.com/drug-class/monoamine-oxidase-inhibitors.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Bupropion Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020b. <https://www.drugs.com/sfx/bupropion-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Trazodone Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020c. <https://www.drugs.com/sfx/trazodone-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Nefazodone Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020d. <https://www.drugs.com/sfx/nefazodone-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Vortioxetine Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020e. <https://www.drugs.com/sfx/vortioxetine-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Viibryd Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020f. <https://www.drugs.com/sfx/viibryd-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Mirtazapine Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020g. <https://www.drugs.com/sfx/mirtazapine-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. MIANSERIN 10MG TABLETS | Drugs.com 2020h. <https://www.drugs.com/uk/mianserin-10mg-tablets-leaflet.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Maprotiline Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020i. <https://www.drugs.com/sfx/maprotiline-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Amoxapine Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020j. <https://www.drugs.com/sfx/amoxapine-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drugs.com. Esketamine Side Effects: Common, Severe, Long Term - Drugs.com 2020k. <https://www.drugs.com/sfx/esketamine-side-effects.html> (accessed July 30, 2020).

Drummond ED, Simões TC, Andrade FB de. Avaliação da não adesão à farmacoterapia

de doenças crônicas e desigualdades socioeconômicas no Brasil. *Rev Bras Epidemiol* 2020;23:1–14. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200080>.

Faisal-Cury A, Ziebold C, Rodrigues DM de O, Matijasevich A. Depression underdiagnosis: Prevalence and associated factors. A population-based study. *J Psychiatr Res* 2022;151:157–65. <https://doi.org/10.1016/J.JPSYCHIRES.2022.04.025>.

Fasipe O. Neuropharmacological classification of antidepressant agents based on their mechanisms of action. *Arch Med Heal Sci* 2018;6:81. [https://doi.org/10.4103/amhs.amhs\\_7\\_18](https://doi.org/10.4103/amhs.amhs_7_18).

Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: A patient-level meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* 2010;303:47–53. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1943>.

Freccero C, Sundquist K, Sundquist J, Ji J. Primary adherence to antidepressant prescriptions in primary health care: A population-based study in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2016;34:83–8. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1132884>.

Gabriel A. Examining the Psychometric Properties of the Antidepressant Adherence Scale (AAS) in the Context of an Interventional Psychoeducational Study. *Ann Psychiatry Ment Heal* 2016;4(1): 1055.

Gabriel A, Violato C. Knowledge of and attitudes towards depression and adherence to treatment: The Antidepressant Adherence Scale (AAS). *J Affect Disord* 2010;126:388–94. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.013>.

Givens JL, Katz IR, Bellamy S, Holmes WC. Stigma and the acceptability of depression treatments among African Americans and whites. *J Gen Intern Med* 2007;22:1292–7. <https://doi.org/10.1007/s11606-007-0276-3>.

Grassi L, Biancosino B, Pavanati M, Agostini M, Manfredini R. Depression or Hypoactive Delirium? A Report of Ciprofloxacin-Induced Mental Disorder in a Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Psychother Psychosom* 2001;70:58–9. <https://doi.org/10.1159/000056226>.

Greenberg PE, Fournier A-A, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC. The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 2015;76:155–62. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09298>.

Gutiérrez-Rojas L, Porrás-Segovia A, Dunne H, Andrade-González N, Cervilla JA. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Brazilian J Psychiatry* 2020. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>.

Hafferty JD, Wigmore EM, Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Campbell AI, et al. Pharmaco-epidemiology of antidepressant exposure in a UK cohort record-linkage study. *J Psychopharmacol* 2019;33:482–93. <https://doi.org/10.1177/0269881119827888>.

Harpe SE. Using Secondary Data Sources for Pharmacoepidemiology and Outcomes Research. *Pharmacotherapy* 2009;29:138–53. <https://doi.org/10.1592/phco.29.2.138>.

Heidelbaugh JJ, Holmstrom H. The perils of prescribing fluoroquinolones. vol. 62.

2013.

Herbert Fox H, Gibas JT. Synthetic tuberculostats. VII. monoalkyl derivatives of isonicotinylhydrazine. *J Org Chem* 1953;18:994–1002.  
<https://doi.org/10.1021/jo50014a014>.

Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015;23:1–21.  
<https://doi.org/10.1037/a0038550>.

Hölzel L, Härter M, Reese C, Kriston L. Risk factors for chronic depression - A systematic review. *J Affect Disord* 2011;129:1–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.03.025>.

Hu MX, Turner D, Generaal E, Bos D, Ikram MK, Ikram MA, et al. Exercise interventions for the prevention of depression: a systematic review of meta-analyses. *BMC Public Health* 2020;20:1255. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09323-y>.

Hulme SR, Jones OD, Abraham WC. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci* 2013;36:353–62. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.03.007>.

Hung CI. Factors predicting adherence to antidepressant treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2014;27:344–9. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000086>.

Ibanez G, Mercedes BP aiv. do C, Vedana KG razian. G, Miasso AI nocent. Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. *Rev Bras Enferm* 2014;67:556–62. <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2014670409>.

Interian A, Martinez IE, Guarnaccia PJ, Vega WA, Escobar JI. A Qualitative Analysis of the Perception of Stigma Among Latinos Receiving Antidepressants. *Psychiatr Serv* 2007;58:1591–4. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.58.12.1591>.

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. *Lancet* 2018;392:1789–858.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).

JL G, TK H, BW VV, DE F, LA C. Ethnicity and preferences for depression treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:182–91.

Kales HC, Nease DE, Sirey JA, Zivin K, Kim HM, Kavanagh J, et al. Racial differences in adherence to antidepressant treatment in later life. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013;21:999–1009. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.046>.

Kanter JW, Rusch LC, Brondino MJ. Depression self-stigma: A new measure and preliminary findings. *J Nerv Ment Dis* 2008;196:663–70.  
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e318183f8af>.

Katzmann JL, Mahfoud F, Böhm M, Schulz M, Laufs U. Association of medication adherence and depression with the control of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure in patients at high cardiovascular risk. *Patient Prefer Adherence*

2019;13:9–19. <https://doi.org/10.2147/PPA.S182765>.

Kelley M. Limits on Patient Responsibility. *J Med Philos* 2005;30:189–206. <https://doi.org/10.1080/03605310590926858>.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med* 2008;5:0260–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>.

Knapp M. Hidden costs of mental illness. *Br J Psychiatry* 2003;183:477–8. <https://doi.org/10.1192/03-292>.

Krivoy A, Balicer RD, Feldman B, Hoshen M, Zalsman G, Weizman A, et al. The impact of age and gender on adherence to antidepressants: A 4-year population-based cohort study. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:3385–90. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3988-9>.

Labay-Kamara U, Manning S, McMahon T. Fluoroquinolone -Induced Suicidal Ideation and Suicidality. *Psychosomatics* 2012;53:97–8. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2011.05.003>.

Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int* 2015;2015:217047. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>.

De las Cuevas C. Towards a Clarification of Terminology in Medicine Taking Behavior: Compliance, Adherence and Concordance are Related Although Different Terms with Different Uses. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:74–7. <https://doi.org/10.2174/157488411796151110>.

Lavrakas P. *Encyclopedia of Survey Research Methods* 2008. <https://doi.org/10.4135/9781412963947>.

Lehane E, McCarthy G. Medication non-adherence-exploring the conceptual mire. *Int J Nurs Pract* 2009;15:25–31. <https://doi.org/10.1111/j.1440-172X.2008.01722.x>.

Leite SN, Vasconcellos M da PC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cien Saude Colet* 2003;8:775–82. <https://doi.org/10.1590/s1413-81232003000300011>.

Leucht S, Fennema H, Engel R, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 2013;148:243–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.12.001>.

Lima-Dellamora E da C, Osorio-de-castro CGS, Madruga LGDSL, Azeredo TB. Utilização de registros de dispensação de medicamentos na mensuração da adesão: Revisão crítica da literature. *Cad Saude Publica* 2017;33. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00136216>.

Lin HC, Erickson SR, Balkrishnan R. Antidepressant utilization, adherence, and health care spending in the United States: The case of MDD patients 2000-2007. *Health Outcomes Res Med* 2011;2. <https://doi.org/10.1016/j.ehrm.2011.06.003>.

- Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From serotonin to neuroplasticity: Evolvement of theories for major depressive disorder. *Front Cell Neurosci* 2017;11. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00305>.
- Lopez-Munoz F, Alamo C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr Pharm Des* 2009;15:1563–86. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>.
- Łosiak W, Blaut A, Kłosowska J, Łosiak-Pilch J. Stressful Life Events, Cognitive Biases, and Symptoms of Depression in Young Adults. *Front Psychol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02165>.
- Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA. Rapid onset of antidepressant action: A new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2008;69:946–58. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0610>.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000;20:9104–10. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-24-09104.2000>.
- Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49:1087–206. <https://doi.org/10.1177/0004867415617657>.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018;392:2299–312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
- Mayo Clinic. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) - Mayo Clinic 2020. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/in-depth/antidepressants/art-20044970> (accessed July 30, 2020).
- Miller BR, Hen R. The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Curr Opin Neurobiol* 2015;30:51–8. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.012>.
- Molero P, Ramos-Quiroga JA, Martin-Santos R, Calvo-Sánchez E, Gutiérrez-Rojas L, Meana JJ. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs* 2018;32:411–20. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0519-3>.
- Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemp Clin Trials* 2015;43:60–2. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cct.2015.05.005>.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* 2008;10:348–54. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>.
- Morisky DE, Dimatteo MR. Improving the measurement of self-reported medication nonadherence: Final response. *J Clin Epidemiol* 2011;64:262–3. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.09.010>.

- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67–74. <https://doi.org/10.1097/00005650-198601000-00007>.
- Munhoz TN, Nunes BP, Wehrmeister FC, Santos IS, Matijasevich A. A nationwide population-based study of depression in Brazil. *J Affect Disord* 2016;192:226–33. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.12.038>.
- Muzzi M, Pawlina C, Fernandez De Campos A, Ribeiro LS, Ramos Da Rosa O, Luiz De Arruda J, et al. CARACTERÍSTICAS DE ABSENTEÍSMO ENTRE TRABALHADORES DA SAÚDE: NÍVEL CENTRAL DA SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE/MT DE 2005 A 2006 \* CHARACTERISTICS OF ABSENTEEISM AMONG WORKERS FROM THE HEALTH: CENTRAL LEVEL OF THE SECRETARY OF HEALTH FROM THE STATE OF MATO GROSSO, IN THE PERIOD FROM 2005 TO 2006. vol. 0. 2010.
- NCHS (U.S.), Council on Clinical Classifications., CPHA. & W. The International classification of diseases, 9th revision, clinical modification: ICD. 9. CM. Michigan: 1978.
- Nieuwsma JA, Trivedi RB, McDuffie J, Kronish I, Benjamin D, Williams JW. Brief psychotherapy for depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Psychiatry Med* 2012;43:129–51. <https://doi.org/10.2190/PM.43.2.c>.
- NIMH. Major Depression. *Natl Inst Ment Heal* 2019. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml> (accessed July 1, 2020).
- Nobrega JC da S, Batista AV de A, Silva OS da, Belchior VCS de, Lacerda W de A, Belchior SMS de. Medicinal plants in the treatment of anxiety and depression: A review. *Res Soc Dev* 2022;11:e5511124024–e5511124024. <https://doi.org/10.33448/RSD-V11I11.24024>.
- Organization WH. International classification of diseases : [9th] ninth revision, basic tabulation list with alphabetic index 1978:331 p.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353:487–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMr050100>.
- Ozmen E, Ogel K, Aker T, Sagduyu A, Tamar D, Boratav C. Public opinions and beliefs about the treatment of depression in urban Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005;40:869–76. <https://doi.org/10.1007/s00127-005-0985-x>.
- Papakostas GI, Fava M. Does the probability of receiving placebo influence clinical trial outcome? A meta-regression of double-blind, randomized clinical trials in MDD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009;19:34–40. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2008.08.009>.
- Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31:464–8. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>.

- Patel V, Saxena S, Lund C, Thornicroft G, Baingana F, Bolton P, et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet* 2018;392:1553–98. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31612-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31612-X).
- Phyllis Gabriel ILO. *Mental health in the workplace : situation analysis : United States* 2000.
- Pinheiro M, Razzouk D. Capital mental e produtividade: estratégias de redução do impacto sócio econômico dos transtornos mentais no ambiente de trabalho., 2014, p. 147–58.
- Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>.
- Prins MA, Verhaak PFM, Bensing JM, van der Meer K. Health beliefs and perceived need for mental health care of anxiety and depression-The patients' perspective explored. *Clin Psychol Rev* 2008;28:1038–58. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.02.009>.
- Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013;51:S11. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e31829b1d2a>.
- Ravasio R, Polcaro F, Fonticoli L. Analisi della prescrizione di alcuni farmaci antidepressivi in Italia durante il quinquennio 2001–2005 Analysis of antidepressant prescribing patterns in Italy during years 2001–2005. *PharmacoEconomics Ital Res Artic* 2009;11:175–86. <https://doi.org/10.1007/bf03320522>.
- Remor E, Milner-Moskovics J, Preussler G. Brazilian adaptation of the Assessment of Adherence to Antiretroviral therapy questionnaire. *Rev Saude Publica* 2007;41:685–94. <https://doi.org/10.1590/s0034-89102006005000043>.
- Ribeiro AG, Cruz LP da, Marchi KC, Tirapelli CR, Miasso AI. Antidepressivos: uso, adesão e conhecimento entre estudantes de medicina. *Cien Saude Colet* 2014;19:1825–33. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014196.06332013>.
- Roddy DW, Farrell C, Doolin K, Roman E, Tozzi L, Frodl T, et al. The Hippocampus in Depression: More Than the Sum of Its Parts? Advanced Hippocampal Substructure Segmentation in Depression. *Biol Psychiatry* 2019;85:487–97. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.08.021>.
- Rogers D, Pies R. General medical with depression drugs associated. *Psychiatry (Edgmont)* 2008;5:28–41.
- Sansone RA, Sansone LA. Antidepressant adherence: Are patients taking their medications? *Innov Clin Neurosci* 2012;9:41–6.
- SELIKOFF IJ, ROBITZEK EH. Tuberculosis chemotherapy with hydrazine derivatives of isonicotinic acid. *Dis Chest* 1952;21:385–438. <https://doi.org/10.1378/chest.21.4.385>.

- Simon GE, Fleck M, Lucas R, Bushnell DM. Prevalence and predictors of depression treatment in an international primary care study. *Am J Psychiatry* 2004;161:1626–34. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1626>.
- Sirey JA, Banerjee S, Marino P, Bruce ML, Halkett A, Turnwald M, et al. Adherence to depression treatment in primary care a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:1129–35. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3047>.
- Skovlund C, Mørch L, Kessing L, Lidegaard Ø. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>.
- Son Y-J, Won MH. Depression and medication adherence among older Korean patients with hypertension: Mediating role of self-efficacy. *Int J Nurs Pract* 2017;23:e12525. <https://doi.org/10.1111/ijn.12525>.
- Srimongkon P, Aslani P, Chen TF. A systematic review of measures of medication adherence in consumers with unipolar depression. *Res Soc Adm Pharm* 2019;15:3–22. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2018.02.008>.
- Stopa SR, Malta DC, de Oliveira MM, de Souza Lopes C, Menezes PR, Kinoshita RT. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: Resultados da pesquisa nacional de saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol* 2015;18:170–80. <https://doi.org/10.1590/1980-5497201500060015>.
- Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The brief medication questionnaire: A tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns* 1999;37:113–24. [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(98\)00107-4](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(98)00107-4).
- Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Inov Pharm* 2014;5. <https://doi.org/10.24926/iip.v5i3.347>.
- Tavares NUL, Bertoldi AD, Mengue SS, Arrais PSD, Luiza VL, Oliveira MA, et al. Factors associated with low adherence to medicine treatment for chronic diseases in Brazil. *Rev Saude Publica* 2016;50. <https://doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006150>.
- Tong P, Bu P, Yang Y, Dong L, Sun T, Shi Y. Group cognitive behavioural therapy can reduce stigma and improve treatment compliance in major depressive disorder patients. *Early Interv Psychiatry* 2020;14:172–8. <https://doi.org/10.1111/eip.12841>.
- Üçok A, Gaebel W. Side effects of atypical antipsychotics: A brief overview. *World Psychiatry* 2008;7:58–62. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2008.tb00154.x>.
- Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:331–42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00363.x>.
- Weissman MM. Cross-National Epidemiology of Major Depression and Bipolar Disorder. *JAMA J Am Med Assoc* 1996;276:293. <https://doi.org/10.1001/jama.1996.03540040037030>.

Whiskey E, Taylor D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *J Psychopharmacol* 2013;27:732–9. <https://doi.org/10.1177/0269881113492027>.

Williams NR, Heifets BD, Bentzley BS, Blasey C, Sudheimer KD, Hawkins J, et al. Attenuation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Mol Psychiatry* 2019;24:1779–86. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0503-4>.

Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. Prozac (fluoxetine, lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: Twenty years since its first publication. *Life Sci* 1995;57:411–41. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00209-O](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00209-O).

World Health Organization. World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies : evidence for action. 2003.

Zeller EA, Barsky J. In vivo Inhibition of Liver and Brain Monoamine Oxidase by 1-Isonicotinyl-2-Isopropyl Hydrazine. *Exp Biol Med* 1952;81:459–61. <https://doi.org/10.3181/00379727-81-19910>.





























































## 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou pior adesão ao tratamento de todas as doenças em pacientes do grupo 2 quando comparados com o grupo 1 e grupo 3, enquanto a adição de outras doenças crônicas não afetou a adesão ao tratamento antidepressivo. O abandono de tratamento não parece ter a mesma relação que a adesão a todos os tratamentos, até mesmo diminuindo no grupo 2.

O fato do grupo 3 apresentar maiores limitações e autopercepção de saúde semelhante, se não inferior, ao do grupo 1 parece demonstrar que apenas a depressão já parece afetar a vida das pessoas de forma significativa. A depressão aqui surge, então, como efeito ou sintoma de vários fatores presentes na vida desses indivíduos, que são mais jovens que os dos outros grupos e não possuem a mesma quantidade de doenças crônicas que eles.

O grupo 2 também apresentou maiores limitações e pior autopercepção de saúde em relação ao grupo 1 e grupo 3, o que pode ter relação com as características específicas desse grupo, mas que também demonstra que a depressão, quando associada com as outras doenças, parece indicar uma situação de saúde mais sensível desses indivíduos.

Esses achados devem ser levados em conta na elaboração de políticas de saúde voltadas para os pacientes doentes crônicos que possuam risco ou diagnóstico de depressão. Considerando que de cada 10 pacientes, de 2 a 4 não aderem ao tratamento, ações que promovam maior na adesão são necessárias, uma vez que a não adesão e consequente falha no tratamento torna esses indivíduos ainda mais vulneráveis a condições sociais e econômicas negativas. No Brasil, um país em desenvolvimento, deveria se ter urgência em lidar com seus problemas sociais, como a depressão, pois lidar com eles é enfrentar o passado e o futuro.

Devido ao fato dos grupos não serem semelhantes em alguns aspectos, como número de doenças crônicas e idade, a utilização de uma análise multivariada parece necessária para que se elucidem as reais diferenças e semelhanças entre os grupos e se avalie se a diferença nos níveis de adesão, abandono, limitações e autopercepção de saúde não são relativas às diferenças entre os grupos.

A medida de adesão de medicamentos antidepressivos parece necessitar de um enfoque especial, pois as escalas geralmente são validadas para doenças como hipertensão e diabetes. As doenças mentais possuem características próprias e não parece ideal que se

utilize o mesmo tipo de escala para anti-hipertensivos quando se está avaliando um paciente com depressão. Seria plausível a criação de uma escala que utilizasse dos sintomas associados com piores desfechos clínicos para avaliar o esquecimento ou omissão de doses, sentimentos de desconfiança em relação ao tratamento, avaliação do estigma que o indivíduo possui em relação ao tratamento, à doença e aos profissionais envolvidos com o cuidado.

Esse é o primeiro estudo que se propôs a analisar a adesão ao tratamento antidepressivo e dos tratamentos de pacientes depressivos a partir de uma amostra abrangente da população brasileira. É necessário buscar mais dados e estudar melhor as características da depressão também em cronologia com as outras doenças crônicas. Uma necessidade, pois o caráter transversal do estudo não permite esse tipo de análise, que é feita com o uso de estudos longitudinais, que poderiam auxiliar na avaliação de se a depressão surge como resposta à um estado de saúde mais sensível ou se é a porta de entrada dos indivíduos para essa situação e ajudaria ainda mais na elucidação da depressão como doença e problema social em nosso país.