



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

TESE DE DOUTORADO

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

Juliana do Amaral Carneiro Diel

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Coorientadora: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

Porto Alegre, setembro de 2022.



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

TESE DE DOUTORADO

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

Juliana do Amaral Carneiro Diel

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Coorientadora: Profa. Dra. Helena Hiemisch Lobo Borba

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

Porto Alegre, Brasil.
2022

CIP - Catalogação na Publicação

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

Coorientadora: Helena Hiemisch Lobo Borba.

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

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

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

BANCA EXAMINADORA

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

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

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

MENSAGEM

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

Paulo Freire

Dedico este trabalho aos meus filhos, Guilherme e Vinícius.

AGRADECIMENTOS

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

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

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

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

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

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

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

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

À CAPES pelo suporte financeiro.

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

Aos meus pais, Juarez e Nair, que sempre estiveram ao meu lado fazendo o que era do seu alcance para que esse projeto fosse um dia realidade, pois eles sempre foram semeadores

da educação e eu sei que sou uma das suas sementes.

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

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

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

SUMÁRIO

ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

1. APRESENTAÇÃO.....	19
2. INTRODUÇÃO.....	20
3. REVISÃO DE LITERATURA	23
3.1 Depressão	23
3.1.1 Caracterização da patologia.....	23
3.1.2 Diagnóstico.....	27
3.1.3 Prevalência da depressão.....	29
3.1.4 Etiopatogenia da depressão.....	30
3.2 Farmacologia no tratamento da depressão.....	36
3.3 Pregabalina	40
3.4 Diretrizes para o tratamento da depressão	41
3.4.1 Tratamento farmacológico.....	41
3.4.2 Tratamento não farmacológico.....	46
3.5 Impacto econômico e carga da depressão.....	47
3.6 Políticas públicas de medicamentos para depressão no Brasil.....	49
4. JUSTIFICATIVA	50
5. OBJETIVOS.....	52
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
7. ARTIGO 1	61
8. ARTIGO 2	116
9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	142
10. ANEXOS	145

ABREVIATURAS E SIGLAS

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

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

RESUMO

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

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

Para a realização da revisão sistemática foram incluídos no estudo ensaios clínicos randomizados de pacientes adultos com sintomas depressivos que utilizassem a intervenção de interesse PGB em comparação com placebo ou psicofármaco para sintomas depressivos, que utilizassem como escalas de avaliação de depressão os instrumentos: Escala de Depressão de Hamilton (HAMD), Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS-D). Foram excluídos estudos de revisão, dados repetidos de diferentes publicações de um mesmo estudo. As bases pesquisadas foram Medline, Embase, Cinahl, Lilacs, PsycInfo, Web of Science, ClinicalTrials, OpenGrey e Google Scholar, além de anais de congressos. O período de cobertura das bases pesquisadas abrangeu todo o conteúdo

disponível nas bases pesquisadas até julho de 2021. A medida escolhida como desfecho primário foi a diferença padronizada das médias (SMD) utilizando o valor da média e do desvio padrão das escalas de avaliação de depressão de cada braço do estudo de interesse. Os dados foram sintetizados através de metanálise para o desfecho primário. Na análise de subgrupos, os estudos foram agrupados de acordo com risco de viés, patologias associadas a depressão, dosagem da intervenção e grupo de comparação.

Foram incluídos 22 estudos, totalizando 6.138 participantes. A duração média de acompanhamento foi de 12,5 semanas. A PGB foi comparada com placebo em 17 estudos, amitriptilina em um, duloxetine em três, gabapentina em dois, lorazepam em dois, venlafaxina em um e alprazolam em um estudo. Os sintomas depressivos foram avaliados como desfechos secundários em todos os estudos e as patologias mais prevalentes foram fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Nenhum estudo foi classificado como baixo risco de viés e a maioria pontou como alto risco. A metanálise geral demonstrou ser favorável a PGB, com um tamanho de efeito pequeno, porém significativo (SMD -0,21 (IC95% -0,28; -0,13)). Nas análises de subgrupo, a PGB teve um desempenho melhor do que seus comparadores nas seguintes situações: entre os estudos que avaliaram pacientes com TAG e sintomas depressivos [SMD -0,21 (IC 95% -0,30; -0,12)], entre os estudos que compararam com placebo [SMD -0,24 (IC 95% -0,32; -0,16)], entre os estudos que utilizaram dose de 450mg/dia de PGB [SMD -0,21 (IC 95% -0,39; -0,01)], entre estudos com risco de viés moderado e baixo [SMD -0,27 (IC 95% -0,038; -0,17)] e entre estudos com pacientes com pontuação para depressão leve [SMD -0,21 (IC 95% -0,30-0,13)]. Os efeitos adversos mais frequentes entre os pacientes em uso de PGB foram sonolência (8,30%), tontura (8,30%), boca seca (6,83%), cefaleia (6,34%) e náusea (5,37%). A taxa de desistência de pacientes do estudo por eventos adversos foi de 6% para a concentração de 150mg/dia de PGB, chegando a 14,79% para a concentração de 600mg/dia de PGB.

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

Para a realização da análise de custo-efetividade dos medicamentos dispensados pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS) para tratamento de TD sob a perspectiva do SUS, foi analisada a população de usuários adultos portadores de TD que

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

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

o citalopram foi considerado como uma estratégia dominada. A análise de sensibilidade univariada demonstrou que independente do parâmetro avaliado o escitalopram seguiu comportando-se como a estratégia com o melhor desfecho e o citalopram apresenta-se novamente como a pior estratégia em todos os parâmetros.

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

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

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

ABSTRACT

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

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

In order to carry out the systematic review, randomized clinical trials of adult patients with depressive symptoms who used the intervention of interest PGB in comparison with placebo or psychopharmaceuticals for depressive symptoms, which used the following instruments as depression assessment scales, were included in the study: Depression Scale Hamilton Scale (HAMD), Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS), Beck Depression Inventory (BDI) and Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D). Review studies, repeated data from different publications of the same study were excluded. The databases searched were Medline, Embase, Cinahl, Lilacs, PsycInfo, Web of Science, ClinicalTrials, OpenGrey and Google Scholar, in addition to conference proceedings. The coverage period of the researched databases covered all the content available in the researched databases until July 2021. The measure chosen as the primary outcome was the

standardized difference in means (SMD) using the value of the mean and standard deviation of the depression assessment scales each arm of the study of interest. Data were synthesized through meta-analysis for the primary outcome. In the subgroup analysis, studies were grouped according to risk of bias, pathologies associated with depression, intervention dosage, and comparison group.

We included 22 studies, totaling 6,138 participants. The median duration of follow-up was 12.5 weeks. PGB was compared with placebo in 17 studies, amitriptyline in one, duloxetine in three, gabapentin in two, lorazepam in two, venlafaxine in one, and alprazolam in one. Depressive symptoms were assessed as secondary outcomes in all studies and the most prevalent pathologies were fibromyalgia and generalized anxiety disorder (GAD). No studies were classified as low risk of bias and most scored as high risk. The overall meta-analysis was shown to favor PGB, with a small but significant effect size (SMD -0.21 (95%CI -0.28; -0.13)). In subgroup analyses, PGB performed better than its comparators in the following situations: among studies evaluating patients with GAD and depressive symptoms [SMD -0.21 (95% CI -0.30; -0.12)], among the studies that compared with placebo [SMD -0.24 (CI 95% -0.32; -0.16)], among the studies that used a dose of 450mg/day of PGB [SMD -0.21 (95% CI -0.39; -0.01)], between studies with moderate and low risk of bias [SMD -0.27 (95% CI - 0.038; -0.17)] and between studies with patients with a score for mild depression [SMD -0.21 (95% CI -0.30-0.13)]. The most frequent adverse effects among patients using PGB were drowsiness (8.30%), dizziness (8.30%), dry mouth (6.83%), headache (6.34%) and nausea (5.37%). The rate of withdrawal of patients from the study due to adverse events was 6% for the concentration of 150mg/day of PGB, reaching 14.79% for the concentration of 600mg/day of PGB.

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

In order to carry out the cost-effectiveness analysis of the drugs dispensed by the State Department of Health of Rio Grande do Sul (SES-RS) for the treatment of DD from the perspective of the SUS, the population of adult users with DD who receive these drugs was analyzed. SES-RS drugs. There was no restriction regarding sex and severity of DD. Data referring to this population were provided by SES-RS, using the year 2019 as a reference and

the values were expressed in Reais (R\$). The drugs evaluated were: citalopram, escitalopram, paroxetine, duloxetine and venlafaxine, and the comparator drug was sertraline, all used orally. The time horizon used was 12 months and no discount rate was used. The outcome used was depression remission. Studies from randomized clinical trials and systematic reviews were used for data extraction, contemplating the comparison of at least two antidepressant drugs as monotherapy in adult patients. The direct medical costs of DD treatment were considered as primary costs, according to the SES-RS perspective. The model used a decision tree with 9 arms and used the guideline for the treatment of depression from the Brazilian Medical Association to adapt the model. For data on the study population and the cost of each drug, descriptive statistical analysis was used. The decision tree and the probability matrix were performed using Excel software. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) analysis was performed for all analyzed drugs compared to sertraline. Probabilistic sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the economic analysis and the Tornado diagram.

The results of the analysis showed that citalopram was the drug with the lowest annual cost and duloxetine the drug with the highest annual cost, with a great difference from the others. For remission in the acute phase, the best result analyzed individually was found with duloxetine (42.7%) and the worst result with venlafaxine (13.1%). Escitalopram was the drug with the highest remission rate in the continuation phase of treatment, with 62.1%, and venlafaxine had the lowest rate of remission in the continuation phase of treatment (35.5%). Regarding remission in cases where there was an increase in the drug dose, venlafaxine had a rate of 59%, and the lowest result was found with citalopram and sertraline, both with a rate of 29%. The highest probability of success in maintaining remission in the continuation phase was obtained with escitalopram (21.1%) and the worst results were found with venlafaxine (4.65%) and citalopram (4.8%). Regarding ICER, the best cost-effective strategy was found with escitalopram. Duloxetine had the lowest cost-effectiveness ratio and citalopram was considered as a dominated strategy. The univariate sensitivity analysis showed that, regardless of the evaluated parameter, escitalopram continued to behave as the strategy with the best outcome and citalopram again presented itself as the worst strategy in all parameters.

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

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

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

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

1. APRESENTAÇÃO

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

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

Documentos de apoio estão apresentados nos anexos.

2. INTRODUÇÃO

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

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

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

O tratamento da depressão é dependente do diagnóstico adequado, para isso são utilizadas combinações entre farmacoterapia, psicoterapia, psicoeducação e/ ou suporte social (Miguel e Forlenza 2012). Em relação a abordagem farmacoterapêutica, os medicamentos antidepressivos são amplamente utilizados e são considerados efetivos nas fases agudas das depressões moderadas a graves (Fleck et al. 2009).

Além dos medicamentos antidepressivos, que já possuem ação conhecida no tratamento da depressão, medicamentos de outras classes farmacológicas têm sido investigados para uso em transtornos de saúde mental, como por exemplo os gabapentinóides

(Anderson et al. 2014; Biyik et al. 2013; Karaiskos et al. 2013; Olivares et al. 2015; Sabatowski et al. 2004; Schaffer et al. 2013; Stein et al. 2008; Vitali et al. 2013).

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

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

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

No Estado do Rio Grande do Sul, a Secretaria Estadual de Saúde (SES-RS) fornece à população medicamentos que fazem parte do componente especializado; no entanto, o órgão também adquire medicamentos com recursos próprios para atender ordens judiciais para contemplar o tratamento de pacientes que não encontram os medicamentos necessários na RENAME. Dentre os medicamentos adquiridos para atender essas ordens estão os antidepressivos e a pregabalina (PGB), um anticonvulsivante que tem sido utilizado em CID's diversos, inclusive para transtorno depressivo recorrente de forma *off label*.

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

efetividade sobre as alternativas existentes (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS 2012).

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

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

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

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Depressão

3.1.1 Caracterização da patologia

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

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

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

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

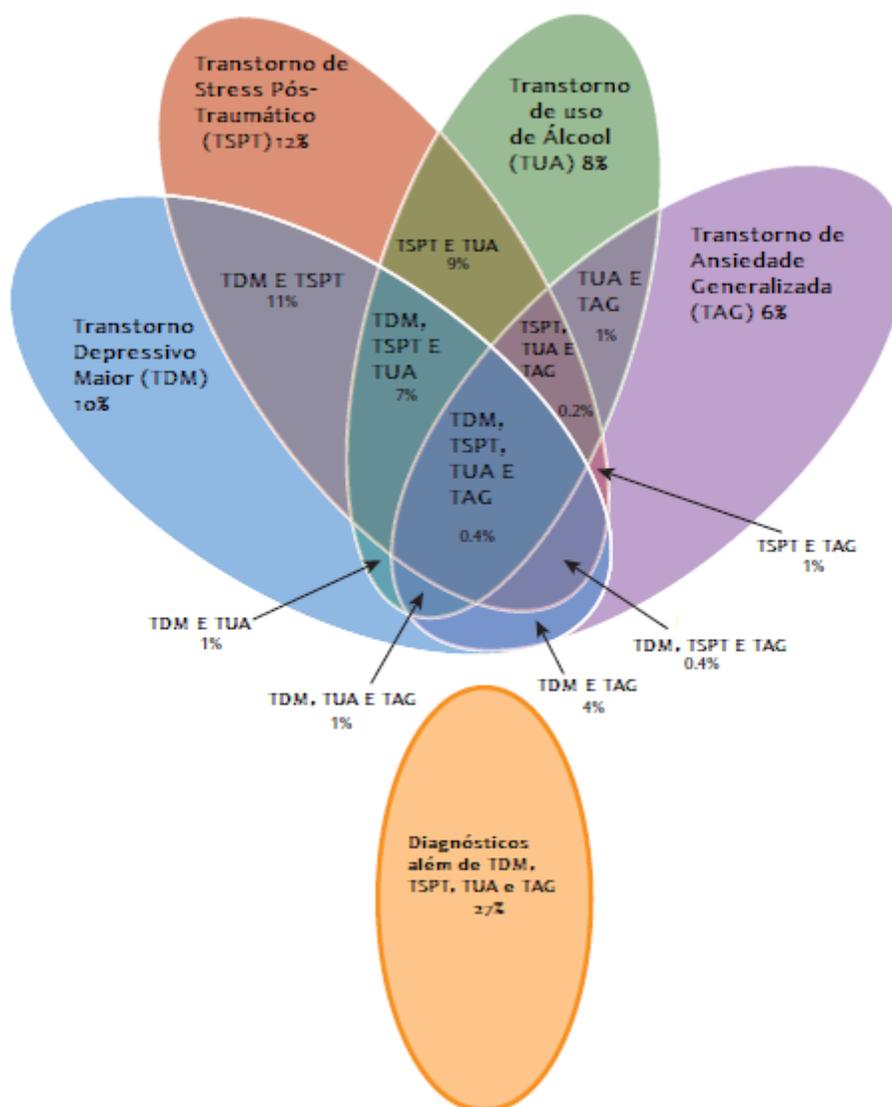
Quadro 1. Principais diferenças entre DSM-IV para DSM-V na caracterização dos TD's (Lam et al. 2016).

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

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

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

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



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

Os TD's podem ser classificados em:

-Transtorno disruptivo de desregulação do humor;

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

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

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

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

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

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

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

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

3.1.2 Diagnóstico

Apesar de vastos estudos correlacionando achados neuroanatômicos, neuroendócrinos e neurofisiológicos do TDM, ainda não se tem um teste laboratorial que apresente sensibilidade e especificidade para detectar este distúrbio (Black e Grant 2014).

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

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

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

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

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

se grave escores acima de 25 pontos; moderado para escores entre 18 e 24 pontos, e leve escores entre 7 e 17 pontos (Freire et al. 2014).

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

A escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS*) permite aferir níveis de ansiedade e depressão pois ela é subdividida em duas subescalas que permitem avaliar os dois aspectos separadamente. A subescala HADS-D avalia depressão e a subescala HADS-A avalia ansiedade. O instrumento apresenta um total de 14 questões de múltipla escolha, sendo 7 questões que avaliam ansiedade e 7 questões que avaliam depressão, onde as respostas variam em escores de 0 a 3 pontos. Foi desenvolvida para ser um instrumento autoavaliativo possível de ser utilizado em ambientes ambulatoriais. Pontuações nas subescalas variam de 0 a 21 pontos, para escores abaixo de 8 pontos o indivíduo não apresenta transtorno, 8 a 10 pontos é considerado transtorno leve, 11 a 14 pontos é considerado transtorno moderado e 15 a 21 pontos é considerado transtorno severo (Zigmond e Snaith 1983).

3.1.3 Prevalência da depressão

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

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

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

Em publicação que analisou os resultados sobre TD no estudo *Global Burden Disease* para o Brasil e seus estados nos anos de 1990 e 2017, verificou-se que para o ano de 2017 os estados da região Sul apresentaram os piores números em relação ao restante do país. Para o Rio Grande do Sul foi estimada uma prevalência de TD de 3,67%, acima da prevalência geral do país que foi de 3,30%, ficando o TD em terceira posição entre as dez causas de anos vividos com incapacidade (*years lived with disability - YLD*) para este estado (Bonadiman et al. 2020). A Pesquisa Nacional de Saúde realizada em 2019 apresenta valor ainda mais elevado, sendo de 10,2% entre os brasileiros maiores de 18 anos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2020).

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

3.1.4 Etiopatogenia da depressão

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

Por um longo período a ideia defendida para a origem da depressão tratava da hipótese monoaminérgica. Essa hipótese sugeria que a depressão era causada por uma diminuição das monoaminas (noradrenalina, serotonina e dopamina) na fenda sináptica e que podem ser devido a inúmeros fatores envolvidos como a inibição de enzimas, depleção de triptofano da dieta, mutações que afetam a forma de enzimas neurotransmissoras, receptores com mau

funcionamento, respostas inadequadas aos neurotransmissores ou até níveis reduzidos de substâncias mensageiras envolvidas (Belmaker e Agam 2008; Krishnan e Nestler 2008).

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

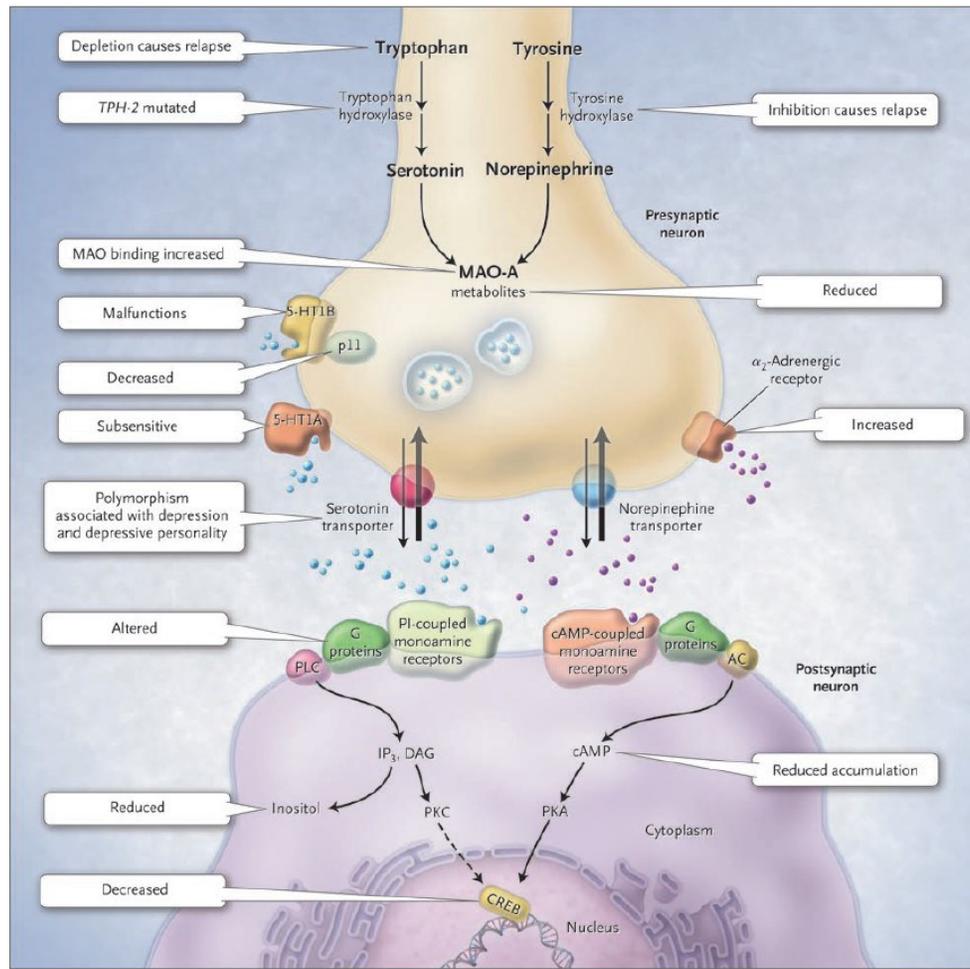


Figura 2. Mecanismo de hipótese de depressão por monoamino deficiência (Belmaker e Agam 2008).

Os neurotransmissores monoaminérgicos, além de estarem diretamente implicados no mecanismo da depressão, também estão relacionados com a ocorrência e desenvolvimento da dor, como por exemplo, pela ação analgésica devido a elevação da NE (Sheng et al. 2017). A 5-HT estaria relacionada a alterações no comportamento, transtorno de ansiedade, esquizofrenia, dependência, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção, e também transtorno do espectro autista (Lin et al. 2014).

Por ser considerado por tanto tempo o principal mecanismo compreendido para explicar a depressão, os medicamentos antidepressivos foram desenvolvidos para apresentar mecanismos de ação que aumentem os níveis de 5-HT na fenda sináptica (Hayashi e Su 2008). No entanto, percebeu-se que mesmo com o desenvolvimento de classes

farmacológicas que atuavam de diferentes formas na fenda sináptica, esses fármacos não apresentavam uma ação terapêutica completamente eficaz, o que fez com que se pensasse em outros aspectos que estariam envolvidos na fisiopatogenia da depressão (Maletic et al. 2007).

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

A proteína G e a adenosina monofosfato cíclico (AMP-c) também estariam envolvidos na etiopatogenia da depressão (Bondy 2002). As proteínas G são proteínas de ligação a nucleotídeos de guanina que frequentemente acoplam receptores de superfície dentro da membrana pós-sináptica para que seja possível a cascata de reações, já que as moléculas dos neurotransmissores não atravessam a membrana pós-sináptica. Portanto, a proteína G desempenha um papel essencial na sinalização transmembrana, pois modula vários sistemas efetores dentro das células. O AMP-c, um segundo mensageiro dentro da cascata de transdução de sinal, tem função de regular respostas biológicas e controlar funções cerebrais de curto e longo prazo pela regulação iônica de canais neuronais, modulação do receptor, liberação de neurotransmissores e, em última análise, potencialização sináptica e sobrevivência neuronal. A interrupção de alguma dessas etapas dessa transmissão química pode representar um mecanismo crucial subjacente à depressão, até porque já está bem estabelecido que esses mecanismos são alvos da ação antidepressiva (Bondy 2002; Maletic et al. 2007; Willner et al. 2013).

Questões como a subsensibilização dos receptores 5-HT_{1A} e supersensibilização dos receptores 5-HT_{2A} (Miguel e Forlenza 2012), ou seja, um funcionamento inadequado desses receptores também poderia estar relacionado ao desenvolvimento de depressão. A subsensibilização ocorre pelo encurtamento do alelo do gene que expressa o transportador 5HTTLPR, o alelo curto produz menos transportadores 5HT liberando 5-HT na fenda sináptica de forma menos eficiente do que o alelo longo (Willner et al. 2013). A

supersensibilização estaria relacionada a achados de aumento na densidade de receptores 5HT_{2A} no córtex de pacientes deprimidos post-mortem, o que poderia associar a uma diminuição na liberação de 5-HT (Willner et al. 2013).

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

A hipótese das citocinas sugere que processos inflamatórios e interações imunoneuronais estariam também envolvidos na depressão, o que é reforçado pela alta comorbidade com doenças inflamatórias (esclerose múltipla, HIV, doença inflamatória intestinal e artrite reumatóide) (Miguel e Forlenza 2012). As citocinas fazem parte de uma ampla categoria de proteínas secretadas tanto pelo sistema imune quanto por células endoteliais, fibroblastos, células epiteliais e estromais, microglia e astrócitos no cérebro; e que tem um papel importante na sinalização celular (Himmerich et al. 2019; Maletic et al. 2007). Notou-se que em pacientes com depressão os níveis periféricos de interleucina (IL) IL-6, IL-10, IL-12, IL-13 e fator de necrose tumoral (TNF) TNF- α estão elevados e o nível de interferon (IFN)- γ está diminuído em comparação com controles saudáveis (Himmerich et al. 2019). Essa elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias foi associada a perda de sensibilidade à insulina e aos receptores glicocorticóides, estabelecendo uma disrupção metabólica e neuroendócrina. Os sintomas gerados por essa disrupção são fadiga, perda de apetite e libido, e hipersensibilidade à dor (Maletic et al. 2007).

O estresse é responsável por liberar glicocorticóides, hormônios liberadores de corticotrofina e citocinas pró-inflamatórias. A resposta ao estresse na depressão está prejudicada pelo “desligamento” dos ciclos de *feedback* regulatórios por conta da interrupção da transmissão de 5-HT, NE e dopamina. A hiperatividade simpática contribui para a ativação

imune e liberação de citocinas inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias podem diminuir o suporte neurotrófico e a neurotransmissão de monoaminas que levariam à apoptose neuronal e dano glial e essas alterações podem estar relacionadas com a etiologia da dor neuropática e TDM (Himmerich et al. 2019; Maletic et al. 2007; Raison et al. 2006).

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

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

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

bem estabelecido na relação com desenvolvimento do transtorno bipolar e ultimamente vem sendo associado a transtornos como TDM, esquizofrenia e autismo (Moon et al. 2018).

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

O consumo de álcool, uma substância psicoativa depressora do sistema nervoso central, de forma regular ou pesada por adolescentes mostrou estar associado ao risco de desenvolver sintomas e transtornos depressivos; e em adultos, o alcoolismo foi associado ao risco de aparecimento de TDM e distímia (McHugh e Weiss 2019).

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

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

3.2 Farmacologia no tratamento da depressão

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

concentrações de NE e 5-HT através da inibição da enzima monoaminoxidase (MAO), causando euforia e comportamento hiperativo (Bondy 2002; MERCK 2021).

A partir desses achados ocorridos na metade do século XX é que se fundamentou o desenvolvimento de drogas para a farmacoterapia da depressão, os antidepressivos, medicamentos que tinham como alvo o aumento da neurotransmissão monoaminérgica (Malhi e Mann 2018; Schulz e Macher 2002). No entanto, com o desenvolvimento de pesquisas percebeu-se que não era somente este o mecanismo de ação que seria suficiente para o tratamento da depressão e mais medicamentos foram sendo desenvolvidos.

Atualmente estão disponíveis as seguintes classes de antidepressivos:

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

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

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

(Chu e Wadhwa 2022). São exemplos de fármacos da classe dos ISRS's com registro no Brasil a fluoxetina, citalopram, escitalopram, sertralina, fluvoxamina, paroxetina (Ministério da Saúde 2012).

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

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

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

Antidepressivos heterocíclicos contemplam os antidepressivos tricíclicos, tricíclicos modificados e tetracíclicos (MERCK 2021). O mecanismo de ação desta classe ocorre pelo aumento de NE e 5-HT na fenda sináptica através da redução da recaptção de NE e 5-HT. A desipramina, a nortriptilina e a maprotilina exercem uma maior atividade noradrenérgica;

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

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

O antidepressivo melatonérgico é representado pelo fármaco agomelatina. A agomelatina apresenta estrutura análoga a melatonina e age como agonista da melatonina e como antagonista do receptor de 5HT_{2c}, este receptor ficando inibido irá resultar na liberação de NE e dopamina (Miguel e Forlenza 2012; Sansone e Sansone 2011). A ação melatonérgica da agomelatina resincroniza o ritmo circadiano, além disso tem como vantagem apresentar menos efeitos adversos do que os outros antidepressivos. Os efeitos adversos incluem cefaleia, náuseas, diarreia e elevação de enzimas hepáticas, que devem ser monitoradas (MERCK 2021).

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

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

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

3.3 Pregabalina

A PGB é um fármaco que foi desenvolvido inicialmente para o tratamento de epilepsia e ao longo do tempo passou a ser utilizado em outras indicações como: dor, fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG) (Sabatowski et al. 2004). Em estudos utilizando a PGB foram observados melhora em desfechos secundários com atividade nos sintomas de ansiedade (Feltner et al. 2008; Pande A.C. et al. 2003; Rickels K. et al. 2005; Sabatowski et al. 2004), e melhora das comorbidades relacionadas ao TAG como insônia, sintomas gastrointestinais e depressão (Frampton 2014).

A PGB tem estrutura semelhante ao GABA, porém não se liga diretamente aos receptores GABA-A ou GABA-B, e também não é metabolizada em um agonista do receptor GABA. A PGB age ligando-se a canais de cálcio pré-sinápticos dependentes de voltagem na subunidade alfa-2-delta nos tecidos do sistema nervoso central. Essa ligação da subunidade

alfa-2-delta diminui a entrada de cálcio induzido pela despolarização nos neurônios e reduz a liberação de neurotransmissores excitatórios (Taylor et al. 2007).

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

No Rio Grande do Sul a SES-RS adquire e dispensa a PGB para atender as demandas de processos judiciais. Os processos judiciais tem como origem diversas condições clínicas dos indivíduos que o poder judiciário julga quando é competência do Estado atender, no entanto nem sempre são seguidos ou considerados os protocolos clínicos existentes. No caso dos processos em que é fornecida a PGB são diversas as condições clínicas para as quais este fármaco é solicitado, algumas das condições são as que o medicamento já tem aprovação para uso clínico, ou seja, “*on-label*”. Porém, chama a atenção os processos em que a PGB é dispensada para o tratamento de depressão recorrente, caracterizando o uso “*off-label*” deste medicamento já que ainda não se tem disponível estudos que corroborem essa utilização.

3.4 Diretrizes para o tratamento da depressão

3.4.1 Tratamento farmacológico

As diretrizes clínicas para o tratamento farmacológico da depressão apresentam algumas divergências em suas recomendações por influência de fatores econômicos e socioculturais. Mesmo assim, convergem para a mesma recomendação para o uso dos ISRS’s como tratamento de primeira escolha, conforme revisão sistemática que avaliou as diretrizes clínicas mais importantes para o tratamento da depressão (Gabriel et al. 2020). Essa revisão

sistemática incluiu seis diretrizes clínicas elaboradas por ministérios de saúde ou sociedades médicas de países como Chile, Colômbia, Inglaterra, Estados Unidos e Canadá.

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

Para a diretriz brasileira apenas nos casos de um primeiro episódio depressivo leve não devem ser considerados o uso de antidepressivos como tratamento de primeira linha. Porém, em episódios leves persistentes o antidepressivo pode ser testado, bem como situações em que o paciente apresenta episódio depressivo leve com histórico de episódio depressivo moderado a grave deve-se considerar tratamento com antidepressivo (Fleck et al. 2009). A CANMAT traz orientação muito semelhante para estes casos de TDM de grau leve, recomendando que a escolha por farmacoterapia somente deve ser realizada em algumas situações específicas que envolvem preferência do paciente, uso prévio de antidepressivos, ou ausência de resposta para intervenções não farmacológicas (Kennedy et al. 2016).

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

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

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

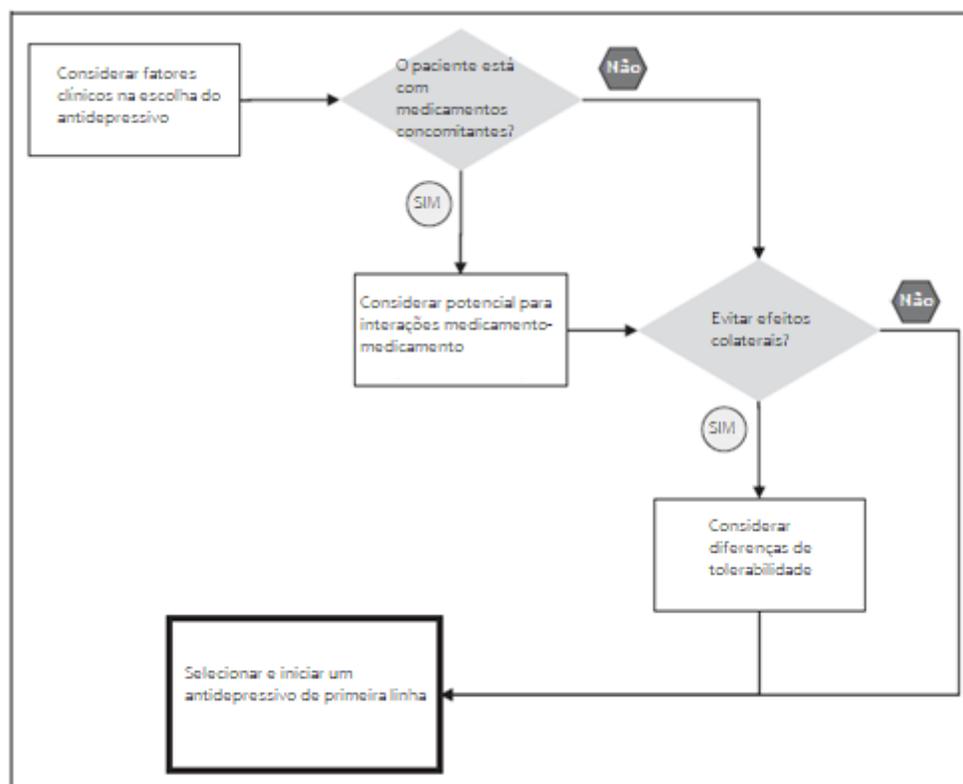


Figura 3. Fluxograma para escolha de antidepressivo. Extraído de Kennedy et al. 2016.

A diretriz da APA recomenda a utilização de medicamentos antidepressivos como primeira escolha no tratamento da depressão e considera que a escolha pelo medicamento deve basear-se nos efeitos colaterais previstos, na segurança ou tolerabilidade de forma individualizada, nas propriedades farmacológicas do medicamento, na forma como o paciente tenha respondido ao medicamento em episódios anteriores, no custo e preferência do paciente. Os medicamentos recomendados como primeira escolha são ISRS's, ISRSN's,

mirtazapina ou bupropiona. IMAO's devem ser restritos a pacientes que não respondem a outros tratamentos (Gelenberg et al. 2010).

Nos casos em que o paciente não responde ao tratamento antidepressivo inicial a diretriz brasileira recomenda que após quatro semanas de tratamento seja verificada a dose e adesão ao tratamento, que seja realizada a revisão do diagnóstico, e que deva ser considerada a presença de fatores sociais. Nos casos em que os pacientes respondem parcialmente ao tratamento antidepressivo, então deve-se estender o tratamento por mais duas semanas. Se, após essas ações a resposta não for adequada ao tratamento antidepressivo, considerar aumentar a dose do antidepressivo, ou substituir por outra classe de antidepressivos ou ainda considerar a mudança para IMAO em pacientes com sintomas atípicos. Ainda podem acontecer situações em que pacientes mais resistentes não responderão a um segundo antidepressivo; nesses casos, a recomendação pode envolver a inclusão de um agente potencializador, psicoterapia ou ainda eletroconvulsoterapia (Fleck et al. 2009).

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

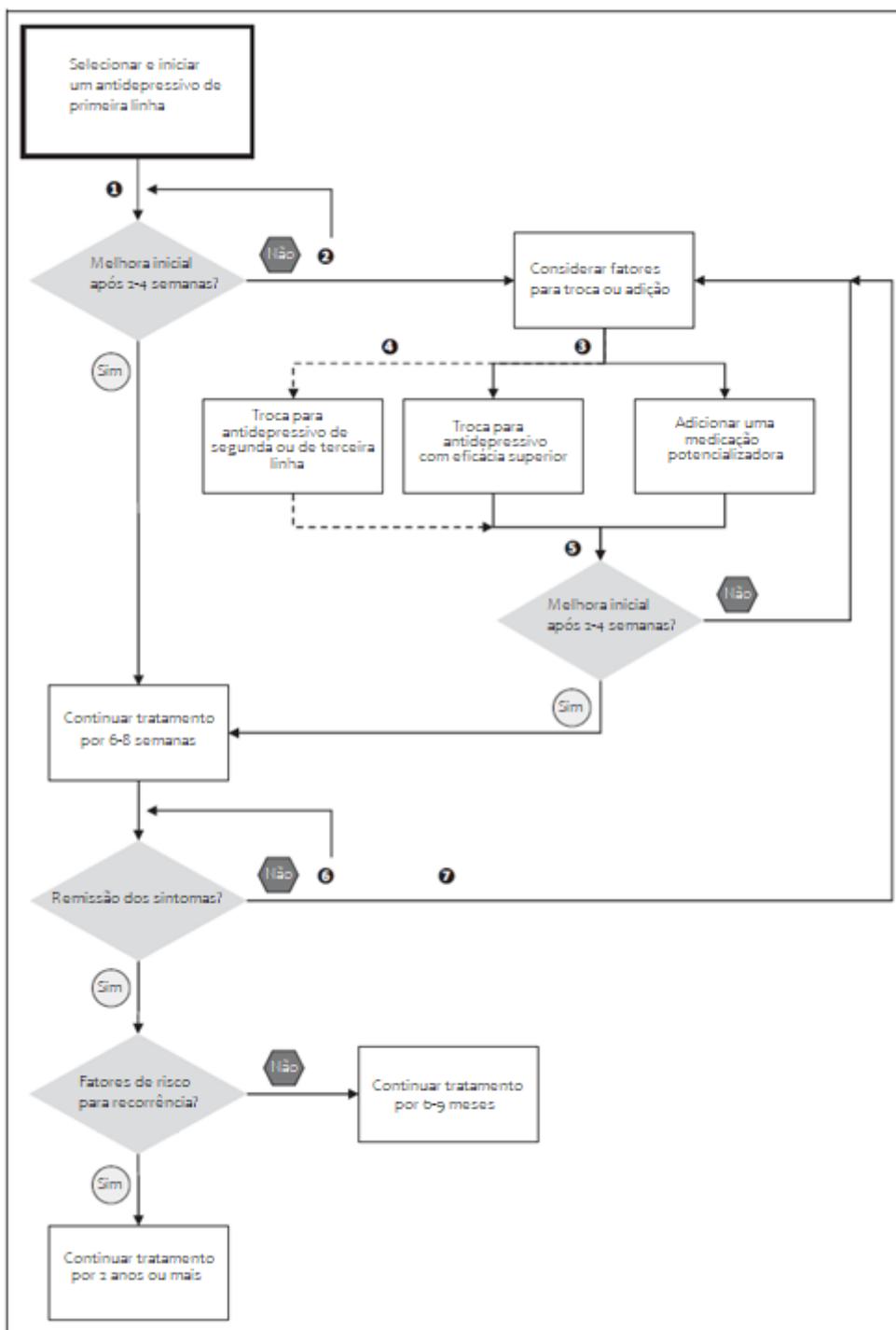


Figura 4. Fluxograma para manejo de resposta inadequada a antidepressivo. Extraído de Kennedy et al. 2016.

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

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

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

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

3.4.2 Tratamento não farmacológico

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

A recomendação de psicoterapia também acontece em casos de resistência aos antidepressivos, após ajustes terapêuticos e uma segunda escolha de antidepressivo sem resposta terapêutica adequada. Em relação a eletroconvulsoterapia, a diretriz brasileira sugere

como um dos últimos recursos em pacientes resistentes a antidepressivos, sendo mais eficaz que medicamentos antidepressivos (Fleck et al. 2009).

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

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

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

3.5 Impacto econômico e carga da depressão

Dentre os transtornos mentais a depressão representa a maior proporção de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALY), com 37,3%. Dentre as 25 principais causas de DALY's, a depressão figurava em 13^a posição no ano de 2019. Quando a depressão é avaliada em relação a YLD, a depressão ocupa a segunda posição entre os 25 motivos causadores de YLD (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators 2022). Para o Brasil, segundo dados do *Global Burden Disease* para o ano de 2017, o TD ocupava a décima terceira posição para DALY's e a quarta posição para YLD's. A maior proporção de YLD foi observada na faixa etária de 15 a 64 anos e no sexo feminino e moradores da região Sul do país. O estudo também aponta que o número de pessoas com TD tende a aumentar,

exigindo mais investimentos em saúde mental e que estudos epidemiológicos sobre TD em todo o território nacional podem contribuir para isso (Bonadiman et al. 2020).

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

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

Razzouk (2016) argumenta porque o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da saúde. A autora sugere que seriam necessários dados para conhecer se a cobertura atual oferece um tratamento efetivo e qual a taxa de remissão no país. A autora também estima o custo anual por pessoa do tratamento da depressão em R\$ 65 para casos leves e R\$ 502 para casos moderados. Para a autora os custos com o tratamento da depressão seriam inferiores aos custos sociais e econômicos causados pela depressão.

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

3.6 Políticas públicas de medicamentos para depressão no Brasil

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

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

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

O Ministério da Saúde teve um gasto de 10,3% do seu orçamento para assistência farmacêutica com medicamentos judicializados no período de 2010-2019, representando 91,9% dos medicamentos adquiridos (Vieira 2021), e os medicamentos que atuam no sistema

nervoso foram os mais solicitados, conforme revisão que analisou gastos com a judicialização de medicamentos no Brasil (Braga et al. 2021). No Rio Grande do Sul, conforme dados da SES-RS, 67,88% do orçamento de medicamentos do ano de 2019 foi destinado a atender medicamentos judicializados, e dentre estes estão medicamentos utilizados para o tratamento da depressão (Secretaria Estadual de Saúde 2020).

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

4. JUSTIFICATIVA

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

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

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

Dentre os medicamentos fornecidos judicialmente para o tratamento da depressão está a PGB, que em 2019 foi dispensada para um total de 1054 usuários da SES-RS. Este

medicamento foi desenvolvido com a finalidade de ser utilizado como anticonvulsivante e estendeu suas indicações para o tratamento de outras doenças (Sabatowski et al. 2004).

A PGB apresenta algumas evidências positivas para o tratamento de transtornos de saúde mental associados e também como um potencializador quando utilizado junto a outro antidepressivo no tratamento de quadros de depressão resistente. Nesta última situação citada a PGB atuaria no controle de eventuais sintomas concomitantes nos quadros depressivos (9,10,59–62,70) (Dold et al. 2022; Feltner et al. 2008; Frampton 2014; Olivares et al. 2015; Pande A.C. et al. 2003; Rickels K. et al. 2005; Sabatowski et al. 2004).

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

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

5. OBJETIVOS

Objetivo Geral

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

Objetivos Específicos

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

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral) Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version). *Rev Bras Psiquiatr.* 2009;11.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. ARTIGO 1

USO DE PREGABALINA PARA SINTOMAS DEPRESSIVOS ASSOCIADOS A OUTRAS DOENÇAS COMPARADO A OUTROS MEDICAMENTOS PSICOATIVOS: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

*PREGABALIN USE FOR SECONDARY DEPRESSIVE SYMPTOMS RELATED TO
OTHER DISEASES COMPARED TO OTHER PSYCHOACTIVE MEDICATIONS:
SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*

Juliana do Amaral Carneiro Diel¹, Ana Paula Rigo², Eduardo Zanatta³, Luciana Mello de Oliveira^{4,5}, Érico de Moura Silveira Junior⁶, Patrícia Klarmann Ziegelmann⁴, Helena Hiemisch Lobo Borba⁷, Tatiane da Silva Dal Pizzol⁴.

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

² Departamento de Assistência Farmacêutica, Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul.

³ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁵ Residência Multiprofissional em Saúde, Grupo Hospitalar Conceição.

⁶ Laboratório de Psiquiatria Molecular, Programa de Graduação em Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁷ Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Paraná.

Artigo a ser submetido a revista Plos One

Abstract:

The study compared the effectiveness in reducing depressive symptoms associated with other illnesses in patients treated with Pregabalin (PGB) in relation to other psychotropic drugs or placebo through a systematic review and meta-analysis. We included randomized clinical trials of adult patients with depressive symptoms, using PGB in comparison with placebo or psychotropic, measured by depression assessment scales; and review studies and repeated data from the same study were excluded. The bases searched were: Medline, Embase, Cinahl, Lilacs, PsycInfo, Web of Science, ClinicalTrials, OpenGrey, Google Scholar and conference proceedings, covering all its content available until July 2021. Pairs of reviewers independently performed the steps of study selection, risk of bias assessment and data extraction. The primary outcome used the standardized difference in means (SMD), which applies the mean value and standard deviation of the depression rating scales for each arm of the study. The meta-analysis synthesized the data for the primary outcome using the inverse of variance method and used the random effects model. The χ^2 test and the I^2 statistic analyzed heterogeneity for all studies in the meta-analysis. The publication bias assessment used the funnel plot. RevMan software performed the analyses. The review included 22 studies, totaling 6138 participants. The median duration of follow-up was 12.5 weeks. PGB was compared with placebo (17 studies), amitriptyline (1 study), duloxetine (3 studies), gabapentin (2 studies), lorazepam (2 studies), venlafaxine (1 study) and alprazolam (1 study). All studies evaluated depressive symptoms as a secondary outcome and the most prevalent pathologies were fibromyalgia and generalized anxiety disorder (GAD). Most studies scored as high risk of bias. The overall meta-analysis was shown to favor PGB, with a small but significant effect size (SMD -0.21 (95%CI -0.28; -0.13)). PGB showed better performance among patients with GAD [SMD -0.21 (95% CI -0.30; -0.12)]; when compared to placebo [SMD -0.24 (95% CI -0.32; -0.16)]; studies without high risk of bias [SMD -0.27 (95% CI -0.038; -0.17)]; among the studies that used a dose of 450mg/day of PGB [SMD -0.21 (CI

95% -0.39; -0.01)]; and with patients scoring for mild depression [SMD -0.21 (95% CI -0.30-0.13)]. The 5 most frequent adverse effects for PGB were drowsiness (8.30%), dizziness (8.30%), dry mouth (6.83%), headache (6.34%) and nausea (5.37%). The dropout rate due to adverse events was 6% for PGB 150mg/day, reaching 14.79% for PGB 600mg/day. Study limitations can be considered: the meta-analysis not including 5 of the 22 selected studies, the lack of data in publications, the outcome for depressive symptoms originating from secondary outcomes and also the number of studies with a high risk of bias. We can conclude that PGB has been shown to reduce depressive symptoms, including for patients with GAD. Key-words: *systematic review, depression, depressive symptoms, pregabalin, fibromyalgia, generalized anxiety disorder, antidepressive agents, meta-analysis.*

Introdução:

A depressão é caracterizada pela presença de tristeza, perda de interesse ou prazer, culpa ou baixa autoestima, distúrbio do sono ou apetite, cansaço e falta de concentração¹. Por apresentar curso crônico, com intensidade moderada ou grave, a depressão é uma das principais causas de incapacitação no mundo². Estima-se que a prevalência mundial de depressão era de 5,0% entre adultos acima de 20 anos de idade no ano de 2019³. No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde a prevalência na população com 18 anos ou mais passou de 7,6% em 2013 para 10,2% em 2019⁴.

A pregabalina (PGB) é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA) e seu mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais de cálcio voltagem dependentes no sistema nervoso central. O fármaco foi desenvolvido para o tratamento de epilepsia, mas atualmente é indicado também para dor, fibromialgia e transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Os estudos realizados com a PGB são direcionados para a pesquisa de dor e epilepsia, alguns comparando o medicamento apenas com placebo⁵. Desfechos secundários foram observados nestes estudos e sugerem que o fármaco teria atividade na melhora dos sintomas de ansiedade⁵⁻⁸ e de comorbidades relacionadas ao TAG como insônia, sintomas gastrointestinais e depressão⁹. Em estudo realizado sobre anticonvulsivantes utilizados em pacientes psiquiátricos hospitalizados no período de 1993 a 2013, a PGB foi o anticonvulsivante mais utilizado durante os anos 2009 a 2013, com prevalência de uso de 9%¹⁰.

No Brasil, a PGB é disponibilizada por diversos fabricantes, inclusive com apresentação genérica, porém não faz parte das listas de medicamentos fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprova o uso da PGB para o tratamento da dor neuropática em adultos, como adjunto no tratamento de crises epiléticas parciais, fibromialgia e TAG.

A *Food and Drug Agency* (FDA) autoriza o uso da PGB para vários problemas de saúde. O uso de PGB para o tratamento de TAG, disautonomia familiar, dor pós-operatória e síndrome das pernas inquietas é considerado *off label*¹¹.

As revisões sistemáticas encontradas que abordam o tratamento farmacológico da depressão comparam medicamentos da classe dos antidepressivos¹²⁻¹⁴; não foi localizada revisão sistemática avaliando o efeito da PGB no tratamento da depressão.

O objetivo desta revisão sistemática foi comparar a eficácia da PGB na redução dos sintomas de depressão associado a outras doenças em relação a placebo ou outros psicofármacos. O objetivo secundário foi verificar a segurança e tolerabilidade da PGB.

Métodos:

Este estudo foi elaborado conforme instruções do Manual da Cochrane para Elaboração de Revisões Sistemáticas e reportado seguindo as recomendações do documento *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁵. O protocolo foi registrado na plataforma Prospero sob o número CRD42019116897.

Critérios de elegibilidade

A questão norteadora para estabelecer os critérios de inclusão foi: “Pacientes adultos com sintomas depressivos associados a outras doenças utilizando PGB comparado a psicofármacos ou placebo apresentam melhores desfechos em medidas de escala de avaliação de depressão?”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados com pacientes adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico de depressão. A intervenção de interesse foi a PGB, comparada com placebo ou outros medicamentos utilizados para o tratamento de depressão (antidepressivos como inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos tricíclicos, e benzodiazepínicos). No caso de algum estudo também abranger pacientes menores de 18 anos, o estudo foi incluído se os dados para os pacientes adultos estivessem disponibilizados em separado. Não houve restrição para o tempo de duração do estudo, tipo de randomização e idioma da publicação. Os estudos poderiam ou não estar publicados.

Os critérios de exclusão foram: (a) estudos com delineamento não experimental, (b) revisões, (c) publicação com dados de estudo já incluso, (d) pacientes sem depressão, (e) ausência de medicamento/placebo como comparador, (f) desfechos relacionados a depressão não avaliados, (g) ausência da PGB como intervenção, (h) escalas de avaliação de depressão diferente das estabelecidas.

Fontes de informação

As buscas incluíram as seguintes bases de dados: Medline, Embase, Cinahl, Lilacs, PsycInfo, Web of Science, Clinical Trials, OpenGrey e Google Scholar. Cada base de dados foi pesquisada desde seu ano de criação até julho de 2021. Também foi realizada busca em anais dos congressos da *American Psychiatry Association (APA)* e da *International Society of Affective Disorders (ISAD)* e no catálogo de teses e dissertações da Capes. As referências dos estudos incluídos também foram inspecionadas, em busca de estudos adicionais.

Estratégia de busca

Utilizou-se os termos MeSH e *text word* relacionados a PGB, transtorno depressivo, depressão e sintomas depressivos para a estratégia de busca, além de filtro para ensaios clínicos, no Medline. Nas outras bases, foram utilizados os mesmos critérios gerais de pesquisa, com adaptações conforme a ferramenta de busca. No material suplementar estão disponíveis as estratégias de busca utilizadas em cada base.

Processo de seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes (JACD e APR). A partir da avaliação do título e resumo, os estudos eram incluídos ou não para a leitura na íntegra. Em caso de discordância entre os dois revisores, um terceiro revisor (LMO) decidia pela inclusão ou não do estudo. Os revisores não estavam cegados quanto ao título e revista. Para esta etapa foi utilizado o *software Covidence (Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia)*. Disponível em www.covidence.org). Para os estudos que não estavam disponibilizados na íntegra foi realizado contato com os autores; não havendo retorno, estes foram excluídos.

Processo de coleta de dados

Três revisores (JACD, APR e EZ) participaram da fase de coleta de dados, realizada em duplicata e de forma independente em planilha padronizada no Excel. As divergências foram resolvidas por um quarto revisor (LMO). Antes de iniciar esse processo, os revisores realizaram a calibração da coleta de dados através de exercícios em planilhas piloto, de modo a evitar inconsistências.

Lista de dados

Foram extraídos os seguintes dados relacionados as características gerais dos estudos e métodos: ano, data, país, local do estudo, financiamento, delineamento do estudo, duração do estudo, escala de depressão utilizada, características referentes aos participantes; critérios de inclusão e exclusão, presença de comorbidade, grau de depressão, informações sobre a intervenção (dose diária, intervalo de dose).

Foram extraídos os seguintes dados relacionados ao desfecho: tamanho da amostra por grupo, valores de média inicial e final desvios padrão dos resultados dos instrumentos de avaliação de depressão por grupo, valor de p para cada grupo, diferença ajustada e limites inferior e superior, eventos adversos relatados por grupo, retiradas do estudo de cada grupo.

Foi realizado contato com os autores para verificar a disponibilidade de dados relevantes que não estivessem presentes no estudo; no entanto, não houve retorno dos autores.

Risco de viés

Foi utilizado o instrumento de avaliação de risco de viés da Cochrane - RoB2¹⁶. Conforme sugestão do instrumento da Cochrane foi considerado para a classificação total do risco de viés (“*overall*”) os seguintes critérios: a) baixo risco de viés, quando o estudo apresentou baixo risco de viés em todos os domínios; b) alto risco de viés, quando o estudo apresentou alto risco de viés em pelo menos um domínio ou risco incerto para dois ou mais domínios; c) risco de viés incerto, quando o estudo apresentou risco incerto em pelo menos um domínio e não apresentou risco alto em outros domínios. Em duplas, os revisores (JACD, ANR e EZ) avaliaram os estudos de forma independente e os resultados foram comparados. Discordâncias foram avaliadas por consenso e pela decisão de um quarto revisor (LMO), se necessário.

Medidas de efeito

O desfecho primário refere-se a melhora nos sintomas depressivos, medida por ao menos um dos seguintes instrumentos: Escala de Depressão de Hamilton (HAMD), Escala de Depressão de Montgomery-Asberg equivalente (MADRS), Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS-D). As escalas BDI e

HADS-D foram incluídas depois do protocolo estabelecido, pois vários estudos que se enquadravam no tema de interesse utilizavam estas escalas.

A medida de efeito utilizada para avaliar o desfecho primário foi a diferença das médias padronizada (*Standard Mean Difference* -SMD). Foi utilizado o valor da média e do desvio padrão de cada braço do estudo de interesse para o cálculo da SMD. Esta medida foi considerada a mais adequada quando se tem diferentes escalas, como no caso desta revisão, pois padroniza os tamanhos de efeito em todos os estudos a partir do desvio padrão de cada estudo. Valores de SMD entre 0,2-0,5 representam um tamanho de efeito pequeno; 0,5-0,8 representam um tamanho de efeito médio, e acima de 0,8 um tamanho de efeito grande¹⁷.

Método de síntese

Os estudos considerados elegíveis para a metanálise foram aqueles em que foi possível obter os dados de interesse, sendo agrupados conforme a escala de medida de depressão utilizada.

Nos estudos em que não foram disponibilizado os dados de interesse os valores foram atribuídos através de cálculo, conforme *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2¹⁸, onde se obtinha o desvio padrão (DP) através do cálculo do erro padrão (EP) multiplicado pela raiz quadrada do *n* do estudo; ou pela fórmula

$$DP = \sqrt{DP_{inicial}^2 + DP_{final}^2 - (2 \times Corr \times DP_{inicial} \times DP_{final})};$$

erro padrão (EP) através da fórmula

$$EP = \left| \frac{DM}{t} \right|,$$

onde DM seria a diferença da média, dividido pelo t estatístico.

Foi realizada metanálise para o desfecho primário por meio do método do inverso da variância e utilizando o modelo de efeitos aleatórios. A heterogeneidade foi analisada por meio do teste χ^2 , onde $p < 0,05$ foi considerado heterogêneo, e pela estatística I^2 , em que $I^2 > 50\%$ foi considerada heterogeneidade moderada e $I^2 > 75\%$ foi considerada heterogeneidade alta.

Foram realizadas análises por subgrupos, agrupando os estudos de acordo com: risco de viés, patologias associadas a depressão, dosagem da intervenção e grupo de comparação.

O gráfico de funil foi utilizado para a avaliação de viés de publicação. As análises foram realizadas utilizando o software RevMan¹⁹.

Resultados

Seleção dos estudos

Foram identificados 3480 estudos, dos quais 494 eram duplicatas. Após selecionar os estudos por título e resumo, 148 foram lidos na íntegra e 126 foram excluídos, encerrando a fase de seleção com 22 estudos. A Figura 1 descreve as etapas de busca dos estudos e os motivos de exclusão. No material suplementar está disponível tabela com os estudos excluídos e seus motivos.

Características dos estudos

A Tabela 1 descreve os estudos incluídos na revisão. A maioria dos estudos foi financiado pela indústria farmacêutica^{6-8,20-33} e o delineamento utilizado foi o ensaio clínico randomizado em paralelo^{6-8,20,22-24,26-36}. A duração média de acompanhamento foi de 12,5 semanas e o número total de participantes alcançou 6.138 indivíduos. A maior parte dos estudos utilizou como comparador o placebo^{6-8,20-33} e a dose de PGB variou de 75mg/dia a 600mg/dia. Os estudos incluídos tratavam da utilização da PGB no tratamento primário de condições diversas e as patologias que apresentaram maior frequência foram fibromialgia^{20,21,23,25,34-36} e TAG^{6-8,24,27-31} e com menor frequência a dor neuropática^{22,26,32,33,37,38}, sendo a depressão avaliada como um desfecho secundário em todos os estudos. Os instrumentos de avaliação utilizados foram em grande parte as escalas HAM-D^{6-8,24,27-31} e HADS-D^{20-23,26,32-34}, com 9 e 8 estudos respectivamente. A escala BDI foi a menos utilizada, com 5 estudos^{25,35-38}.

Risco de viés nos estudos

A avaliação do risco de viés para cada um dos estudos é apresentada na Figura 2. Dentre os cinco domínios que avaliaram possíveis vieses dos estudos, o domínio que avaliava viés devido a dados faltantes (“*missing outcome data*”) foi o que apresentou maior fragilidade, pois a maioria dos estudos apresentavam alto risco de viés^{7,8,20,21,23,27,29,32,33,35,36}. O domínio que avaliou o viés de aferição dos desfechos (“*measurement of the outcome*”) foi

o que teve maior confiabilidade pois apresentou maior número de estudos com baixo risco de viés^{6-8,20-26,28-33}. O domínio que avaliou o viés de relato de desfechos (“*selection of the report result*”) foi o que apresentou mais estudos avaliados como apresentando algumas preocupações^{6-8,20-34,36-38}, pois os estudos não deixavam claro se os desfechos apresentados seguiram o protocolo. Para os demais domínios que avaliaram vieses de processo de randomização (“*randomization process*”) e de desvios da intervenção pretendida (“*deviations from intended intervention*”) os resultados foram semelhantes, com 10 estudos^{7,20-23,25,26,32,33,37} e 12 estudos^{6,7,20,22,26-28,30-33,38} pontuando como baixo risco de viés, respectivamente.

Quando foi avaliado o risco geral de viés (“*overall*”), que leva em consideração os resultados dos cinco domínios possíveis para vieses dos estudos, nenhum estudo foi classificado como baixo risco de viés; pelo contrário, grande parte dos estudos apresentou alto risco de viés^{7,8,20,21,23-25,27,29,32-38}, pois quando algum domínio era sinalizado como alto risco de viés o algoritmo do instrumento de avaliação da Cochrane considerava o escore final para todos os domínios classificado como de alto risco. Dois estudos^{35,36} apresentaram alto risco de viés em três domínios ou mais, devendo ter cautela na avaliação de seus desfechos. Apesar de seis estudos^{6,22,26,28,30,31} apresentarem menores riscos de vieses entre os cinco domínios, estes acabaram sendo classificados como algumas preocupações na avaliação de risco geral de viés.

Resultados individuais dos estudos

A análise de covariância ou ANCOVA é recomendada para metanálise que utiliza medidas de mudanças de escores³⁹, como no caso os estudos que avaliam a diferença entre o resultado da escala de avaliação de depressão ao final do tratamento e o resultado da escala ao início. Os valores da ANCOVA (Tabela 1) foram apresentados em 8 estudos^{7,20-22,26,32,33,35}, em 4 destes a PGB se mostrou superior ao comparador^{21,22,26,33}, reduzindo os escores de depressão. Em um dos estudos em que a PGB apresentou resultado superior ao comparador foi realizada uma análise em um subgrupo de pacientes em que os escores de depressão eram mais altos, ou seja, a doença estava mais agravada; nesta análise, a PGB não se mostrou superior³³.

Os estudos que apresentaram seus resultados através de média e DP ou EP^{6,24,25,28-31,34,36-38} ou apenas através da média dos escores de depressão^{23,27} demonstraram redução nos escores de depressão. O estudo de Pande et al, 2003⁸ forneceu apenas os valores referentes a diferença das intervenções em relação ao placebo, apesar dos escores iniciais de depressão serem considerados baixos o estudo considera que houve uma diminuição significativamente maior do início do tratamento para o final na pontuação da escala HAMD para pacientes que receberam as intervenções.

Foram utilizadas escalas de depressão em toda a amostra e conforme o valor de *baseline* para os escores de depressão apresentado pelos participantes foi possível verificar que 13 estudos^{6,7,21,23-25,27-31,34,37} contavam com participantes apresentando depressão leve, um estudo³⁵ com participantes com depressão moderada, um estudo³⁸ com participantes com depressão leve a moderada, quatro estudos^{20,26,32,36} com participantes considerados normais ou com mínimos sintomas, e um estudo³³ com participantes com depressão normal a leve. Dois estudos^{8,22} não apresentaram valores de *baseline* que permitissem avaliar a gravidade da doença. Somente dois^{21,23} dos estudos incluídos informaram a porcentagem de indivíduos com depressão; Arnold et al, 2015²¹ apresentava 100% dos pacientes com depressão, sendo 43,5% com transtorno de depressão maior; 4,2% com distímia e 52,3% com transtorno depressivo não especificado. No estudo de Crofford et al, 2005²³, 22% dos pacientes apresentavam depressão moderada e 9% depressão severa.

Resultados das sínteses

A metanálise (Figura 3) demonstrou que a PGB tem um tamanho de efeito pequeno, porém significativamente superior aos comparadores (SMD -0,21 (IC95% -0,28; -0,13); $I^2=17\%$, $P=0,25$). Não foi possível incluir na metanálise 4^{8,23,30,37} dos 22 estudos selecionados devido a insuficiência de dados. A análise de viés de publicação realizada através do gráfico de funil (Figura 4) demonstrou que apenas um estudo³⁴ ficou fora das linhas do funil, os demais estudos estavam bem distribuídos dentro das linhas.

As análises de subgrupos (Figuras 5 a 13) demonstraram resultados semelhantes a metanálise geral com resultados de tamanho de efeito pequeno e que apresentaram valores significativos entre os estudos em que PGB foi empregada em pacientes com TAG (SMD -

0,21[IC95% -0,30; -0,12]) e com placebo como comparador (SMD -0,24[IC95% -0,32; -0,16]). Na análise comparando dosagens de PGB, a dosagem de 450mg/dia de PGB apresentou uma SMD -0,21(IC 95% -0,39; -0,01) que também foi significativa, assim como na análise realizada retirando os estudos com alto risco de viés, obteve-se como resultado uma SMD -0,27 (IC 95% -0,38; -0,17). Na metanálise de subgrupo onde foram incluídos somente estudos com pacientes apresentando escores de depressão leve o resultado foi significativo com SMD -0,21 (IC 95% -0,30; -0,13). Nas análises para PGB em pacientes com fibromialgia concomitante, ou comparando PGB com duloxetina, a PGB não foi superior ao comparador.

Os dados sobre eventos adversos foram relatados por 17 estudos^{6-8,20-24,26-33,35} (Tabela 2). Os estudos relataram 55 diferentes tipos de efeitos adversos, sendo que os cinco efeitos adversos mais frequentes foram sonolência (8,3%), tontura (8,3%), boca seca (6,8%), cefaleia (6,3%) e náusea (5,4%). Em relação à segurança, os valores médios encontrados para retirada do paciente do estudo devido a eventos adversos foi de 6% para a concentração de 150mg/dia de PGB, alcançando 14,8% na concentração de 600mg/dia de PGB. A menor taxa de retirada do paciente do estudo para o grupo controle foi de 3,4% quando o comparador foi amitriptilina e a maior de 31,6% para lorazepam como controle (Figura 14).

Discussão:

A PGB demonstrou ser favorável em reduzir sintomas de depressão associados ao TAG, apresentando um tamanho de efeito pequeno e heterogeneidade baixa entre os estudos. Porém o alto risco de viés apresentado pelos estudos e a ausência de quatro estudos na metanálise devido a dados insuficientes deve ser considerado na interpretação dos resultados.

Na metanálise geral o resultado foi favorável a PGB independente do instrumento de avaliação de depressão utilizado. Acet et al, 2017³⁴ foi o único estudo que favoreceu mais o controle, os demais estudos da metanálise se comportaram de maneira mais uniforme entre eles e apresentaram SMD's favoráveis a PGB. A metanálise de subgrupo que exclui os estudos com alto risco de viés apresenta resultado muito semelhante, o que corrobora com a metanálise geral. Pode-se com isso afirmar que a PGB foi capaz de demonstrar benefício nos

resultados dos escores de depressão nos participantes dos estudos selecionados, através da redução dos sintomas de depressão associado a outras doenças.

A metanálise de subgrupo que analisava somente os estudos incluídos com escores de depressão leve também apresentou resultado favorecendo o uso de PGB, com valor igual ao encontrado no resultado da metanálise geral. A Diretriz da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão⁴⁰ recomenda que antidepressivos sejam utilizados em casos de depressão moderada a grave; e nos casos de depressão leve os antidepressivos não demonstram superioridade ao placebo, não sendo recomendados. No entanto, a Diretriz Britânica de Psicofarmacologia⁴¹ recomenda os antidepressivos como opção de tratamento para depressão leve de curta duração em adultos e devem ser considerados se houver histórico de depressão recorrente de grau moderado a severo ou depressão persistente por mais de 2 a 3 meses. Ainda nos casos de depressão sublimiar de curta duração os antidepressivos não são a primeira escolha, exceto se persistir os sintomas por mais de 2 a 3 meses ou histórico de depressão recorrente moderada a severa⁴¹. A diretriz canadense, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)⁴² orienta que o tratamento de primeira linha para indivíduos com depressão de gravidade leve deve ser fundamentado por psicoeducação, autocuidado e tratamentos psicológicos. A mesma diretriz salienta que em algumas situações de depressão leve em que o paciente já tenha apresentado resposta prévia a antidepressivos ou falta de resposta a intervenções não farmacológicas a terapia medicamentosa deve ser utilizada⁴².

Nos casos dos pacientes incluídos nesta revisão, a maioria apresentava grau leve de depressão e mesmo considerando de forma muito individual o emprego da PGB e levando em conta todos os aspectos dos sintomas depressivos associados a outras doenças, as diretrizes disponíveis não são unânimes na recomendação de uso de antidepressivos para esta situação. Porém, considerando os prejuízos globais que os sintomas depressivos associados a outras doenças podem causar ao indivíduo, seria importante considerar aprofundar as orientações para estes casos em futuras diretrizes, apresentando opções terapêuticas bem estabelecidas .

Nos estudos que avaliaram pacientes com fibromialgia, a PGB não apresentou significância estatística para os escores de depressão. Na fibromialgia, sintomas psiquiátricos

e transtornos podem ocorrer de forma concomitante em cerca de um terço dos pacientes, e a depressão maior pode apresentar prevalências que variam de 14% a 23%⁴³. Arnold et al. 2010⁴³ avaliou a relação entre dor e sintomas ansiosos e depressivos, em estudos que utilizaram PGB no tratamento da fibromialgia percebeu-se que a redução da dor com o tratamento da PGB parece resultar de um efeito direto e não de um efeito indireto por melhora da ansiedade ou sintomas depressivos.

Por outro lado, quando analisado apenas os resultados dos pacientes com TAG, a PGB mostrou-se favorável em reduzir os escores de depressão. A depressão na maioria dos casos não se desenvolve de maneira isolada, prevalecendo comorbidades combinadas⁴⁴. A PGB tem se mostrado superior ao placebo na melhora dos sintomas e já é utilizada no tratamento do TAG⁴⁵. No estudo de Karaiskos et al, 2013⁴⁶, onde a PGB foi avaliada como tratamento adjuvante para depressão em pacientes com depressão e TAG como comorbidade concluiu que doses de PGB aumentadas de forma flexível foram mais eficazes do que antidepressivo isoladamente na redução de sintomas ansiosos e depressivos em pacientes depressivos e com TAG. Em análise pós-hoc em que 97% dos pacientes receberam PGB associado a outros psicotrópicos, após 6 meses houve uma redução de 56,6% na escala MADRS para os sintomas depressivos⁴⁷. O estudo de Dold et al, 2021⁴⁸ sugere que PGB pode ter uma ação adjuvante a outros antidepressivos em pacientes com TAG e transtorno depressivo de difícil controle.

Quando os resultados foram analisados por tipo de controle utilizado, o placebo demonstrou ser favorável a PGB. Este dado concorda com o resultado encontrado em estudo realizado comparando PGB a placebo no tratamento de distúrbios de humor e sono em pacientes com neuralgia pós-herpética e utilizou a escala de autoavaliação de Zung para depressão e encontrou diferença significativa para pacientes tratados com a intervenção⁵. Já outros estudos que comparam a PGB a placebo não encontraram benefício do uso de PGB em relação ao placebo^{48,49}, o primeiro trata-se de ensaio clínico que avaliou o uso de PGB como adjuvante a pacientes com TAG e depressão maior unipolar que não respondiam inicialmente ao escitalopram, a PGB não se mostrou superior a placebo quando utilizada como um adjuvante no tratamento de depressão⁴⁹. E o segundo estudo que não encontrou

benefício foi ensaio que utilizou PGB como adjuvante a outros antidepressivos e não foi encontrada diferenças entre os grupos que utilizaram PGB ou placebo⁴⁸.

Em comparação com a duloxetina, a PGB não apresentou resultados superiores na metanálise de subgrupo, e no estudo que comparou PGB a amitriptilina houve uma redução de 1,34 e 2,0 pontos de escore de depressão³⁴, respectivamente. Isto pode sugerir que quando comparado diretamente a antidepressivo de primeira escolha⁴² o benefício do uso de PGB desapareça. Já quando a PGB foi comparada a Gabapentina, medicamento da mesma classe farmacológica, os dois estudos inclusos na revisão trazem resultados diferentes, o estudo de Biyik et al, 2013³⁷ aponta uma redução de 1,34 pontos no escore de depressão entre os participantes que utilizaram PGB, e dentre os que utilizaram Gabapentina uma redução de 2 pontos. O estudo de Yilmaz et al, 2015³⁸ apresenta uma redução de 3,19 pontos para PGB e 0,15 pontos para Gabapentina.

Seria interessante uma metanálise de subgrupo que permitisse a comparação quando o controle utilizado fosse da classe dos benzodiazepínicos, no entanto não foi possível analisar pois apenas um estudo trazia dados que permitiam a análise para esse grupo farmacológico. O que foi possível foi avaliar através dos escores de *baseline* e *endpoint* trazidos pelos estudos. No estudo de Feltner et al, 2003²⁴ a PGB foi capaz de reduzir 6,2 pontos no escore de depressão e o lorazepam 5,6 pontos; o estudo de Pande et al, 2003⁸ não apresenta dados que permitam avaliar; e o estudo de Rickels et al, 2005³¹ apresentou uma redução de 5,7 pontos para o braço do estudo que utilizou PGB 300mg, 4,4 pontos para o braço que utilizou PGB 450mg; 4,3 pontos para o braço que utilizou PGB 600mg, o braço que utilizou alprazolam teve uma redução de 4,9 pontos no escore de depressão. A partir desses dados, aparentemente a PGB se mostrou superior aos benzodiazepínicos, mas seriam necessários estudos com dados disponíveis para uma avaliação mais enfática.

Dentre os estudos incluídos na revisão, somente Arnold et al, 2015²¹ utilizou de forma concomitante antidepressivos associado aos dois braços do estudo, o que representou um resultado mais favorável a PGB (SMD -0,37 IC95% -0,58; -0,16) do que outros estudos. No entanto, este resultado mais favorável a PGB pode ser em função do uso dos antidepressivos e não da PGB. A associação da PGB como um adjuvante a outros medicamentos no tratamento do transtorno depressivo ainda não está clara e os estudos disponíveis não

permitem aferir os benefícios individuais trazidos pelo uso de PGB associado a outro antidepressivo. O que se tem disponível são dados de consumo como demonstrado por estudo europeu multicêntrico que avaliava pacientes com transtorno depressivo resistente; neste estudo, 7,23% dos pacientes receberam PGB como um adjuvante no tratamento, sendo que aos que pertenciam a este grupo também utilizavam mais medicamentos psicotrópicos simultaneamente ($3,67 \pm 0,92$ versus $2,07 \pm 1,12$) e também apresentaram uma maior probabilidade de estar associado a antidepressivo (50,0% versus 27,91%) ou antipsicótico (46,08 versus 24,08%), além de apresentarem sintomas mais severos de depressão⁴⁸. No entanto, o mesmo estudo sugere cautela ao transferir os achados positivos para o tratamento do transtorno depressivo com sintomas de ansiedade.

Ao separar os estudos pela dosagem de PGB administrada os resultados mantiveram-se favoráveis a PGB, sem grandes variações entre as doses, mas com significância limítrofe nas doses de 300mg e 600mg. No entanto, é preciso considerar que quanto mais altas as doses diárias utilizadas de PGB, maiores foram as retiradas dos estudos devido aos eventos adversos.

Quanto aos eventos adversos mais frequentes encontrados, outra revisão⁵⁰ que avaliou eventos adversos da PGB encontrou 39 diferentes tipos de eventos adversos e os que apresentaram maiores riscos relativos foram: distúrbio de equilíbrio, euforia, incoordenação, ataxia e edema; estando os maiores riscos de eventos adversos relacionados a cognição e coordenação, demonstrando que foram resultados próximos dos encontrados no presente estudo. No mesmo estudo⁵⁰, foi reportado um padrão de dose-resposta na ocorrência dos eventos adversos, corroborando os achados desta revisão.

Entre os pontos fortes desta revisão, destacamos a inediticidade, a abrangência e o rigor metodológico. Não localizamos, até o momento, revisão sistemática sobre a eficácia da PGB no tratamento dos sintomas depressivos associados a outras doenças. Realizamos uma ampla busca na literatura, em diversas bases de dados, esgotando as possibilidades de algum estudo relevante ficar fora da revisão. A análise de viés de publicação realizada demonstrou uma boa distribuição entre os estudos, com apenas um estudo fora das linhas limítrofes. Por último, conduzimos todas as etapas desta revisão de acordo com as principais recomendações que normatizam o método de revisão sistemática e metanálise.

Esta revisão possui algumas limitações. Não foi possível incluir quatro dos 22 estudos selecionados na metanálise devido à ausência de dados de interesse nas publicações e não retorno dos autores aos contatos feitos por e-mail, apesar disso, estes estudos apresentaram resultados favoráveis a PGB. Outra limitação seria o alto risco de viés apresentado pelos estudos, principalmente se considerarmos o domínio “*missing outcome data*” com resultados de alto risco de viés para grande parte dos estudos, que pode ser explicado como estudos que não apresentaram dados para o desfecho, e que podem gerar outro viés no momento de estimar o efeito da intervenção. Outra limitação importante é que em todos os estudos avaliados o desfecho para sintomas depressivos associados a outras doenças foi analisado como desfecho secundário, e isso pode ter como consequências dados incompletos, amostra não dimensionada para o desfecho depressão e medidas menos acuradas. Além disso, as escalas utilizadas nos estudos são autorreferidas e podem estar “contaminadas” por terem sido aplicadas para avaliação de condições secundárias.

Deve-se considerar a necessidade de estudos que avaliem os desfechos do uso de PGB em sintomas depressivos associados a outras doenças como desfecho primário a fim de contribuir para a elucidação do potencial do medicamento justificando o emprego nesta condição. Como o mecanismo da depressão ainda não foi totalmente elucidado e sabe-se que o mecanismo de ação da PGB é diferente da forma dos demais antiepilépticos, pode ser possível haver uma relação positiva para a sua utilização nos sintomas depressivos associados a outras doenças, principalmente quando utilizado como um adjuvante ao tratamento em casos de mais difícil controle.

Conclusão

O medicamento PGB apresentou superioridade em relação aos comparadores para diminuição dos escores de depressão nos estudos avaliados. Podemos concluir que a PGB vem sendo utilizada de forma *off label* para alguns transtornos de saúde mental e demonstrou-se efetiva na redução dos sintomas depressivos, inclusive para pacientes com sintomas depressivos associados a TAG e também por pacientes com escores para depressão leve, o resultado manteve-se favorável a PGB em relação aos comparadores. O desenvolvimento de

ensaios clínicos em que se avalie os escores de depressão em pacientes utilizando PGB como um desfecho primário e que utilizassem como comparadores medicamentos antidepressivos bem estabelecidos contribuiriam para a consolidação desse achado.

Financiamento

O estudo foi financiado pelo PPSUS Gestão Compartilhada de Saúde, em 03/2017, com financiamento do MS /FAPERGS / CNPQ / SES-RS, projeto nº. EFP_00013909 e a pesquisadora (JCD) recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

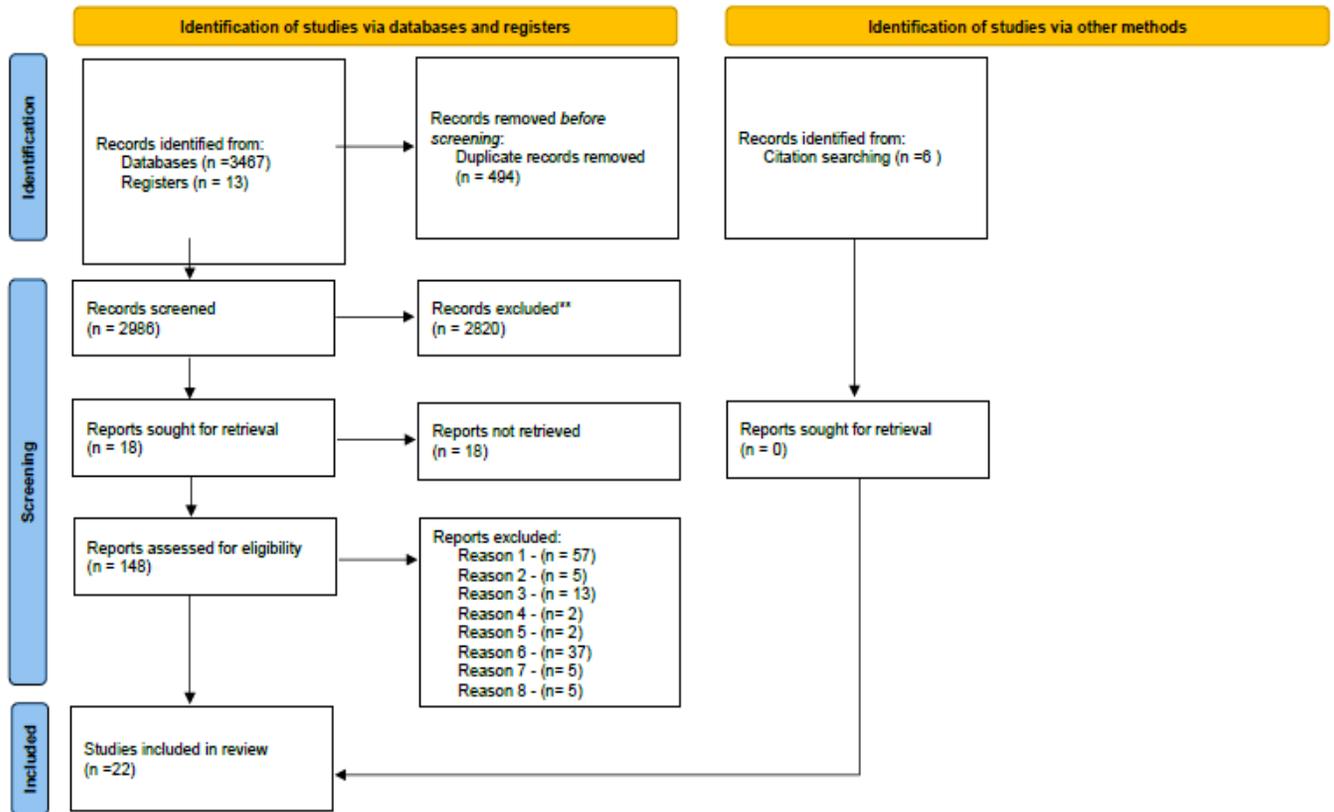
Conflito de interesses

Os autores declaram não apresentar conflito de interesses.

Disponibilidade dos dados, códigos e outros materiais

Os materiais adicionais como protocolo da revisão, estratégias de busca, formulário modelo para coleta de dados, checklist abstract PRISMA, checklist PRISMA, utilizados na revisão estão disponíveis como material suplementar.

Figura 1. Etapas de seleção dos estudos



^aReason 1: Estudo com delineamento não experimental

^bReason 2: Estudo de revisão de ensaio clínico

^cReason 3: Publicação com dados de estudo já incluso

^dReason 4: Pacientes com depressão excluídos do estudo

^eReason 5: Não utilizou medicamento/placebo como comparador

^fReason 6: Não avaliou desfechos de depressão

^gReason 7: Pregabalina não foi utilizada como intervenção

^hReason 8: Escala de avaliação de depressão diferente das estabelecidas

Autor (referência)	País	Financia mento	Delineamen to	Período (semanas)	Escala	<i>n</i>		Doença estudada	Grupo intervenção			Grupo comparador			Resultados			
						Inicial	Final		<i>n</i>	<i>n</i>	Dose	<i>n</i>	<i>n</i>	Dose	inicial	final		
																	inicial	final
Acet, 2017 ³⁴	Turq uia	Não	ECR; paralelo	12	HADS- D ^a	71	66	Fibromialgia	PGB	36	34	450	Amitriptili na	35	32	25	inicial PGB** 8,36 (2,63)	final PGB** 7,02 (2,08)
																	inicial Amitriptilina** 8,94 (2,9)	final Amitriptilina** 6,94 (1,96)
Arnold, 2008 ²⁰	EUA	Sim	ECR; paralelo	14	HADS- D ^a	745	486	Fibromialgia	PGB	183	122	300	Placebo	184	125		0,14 (-0,52; 0,79); p=.68*	
									PGB	190	125	450	Placebo	184	125		-0,32 (-0,96; 0,33); p=.33*	
									PGB	188	113	600	Placebo	184	125		-0,29 (-0,93; 0,36); p=.38*	
Arnold, 2015 ²¹	EUA	Sim	ECR; cruzado	12	HADS- D ^a	193	149	Fibromialgia	PGB	181	159	300-450	Placebo	177	155		-0,88 (-1,37; -0,39); p=.0005*	
Bidari, 2019 ³⁵	Irã	Não	ECR, paralelo	4	BDI-II ^b	99	66	Fibromialgia	PGB	39	31	75-150	Duloxetina	60	35	30-60	1,35 (-3,06; 5,76); p=.543*	
Biyik, 2013 ³⁷	Turq uia	Não	ECR, cruzado	14	BDI ^b	50	40	Neuropatia	PGB	25	20	75	Gabapentin a	25	20	125	inicial PGB** 13,6 (5,9)	final PGB** 10,9 (5,9)
																	inicial Gabapentina** 15,1 (7,6)	final Gabapentina** 10,9 (5,9)
Cardenas, 2013 ²²	Chile ,Chin a	Sim	ECR; paralelo	17	HADS- D ^a	220	190	Dor	PGB	112	105	150 – 600	Placebo	108	104		-0,99 (-1,87; -0,11); p=.028*	
Çelebi, 2016 ³⁶	Turq uia	Não	ECR; paralelo	12	BDI ^b	120	102	Fibromialgia	PGB	31		300	Duloxetina	30		60	Inicial PGB**	final PGB**

														2,68 (0,8)	2,45 (0,8)		
Neurótico														inicial Duloxetina**	final Duloxetina**		
														2,57 (1,0)	2,07 (1,0)		
Extrovertido														inicial PGB**	final PGB**		
														2,29 (0,9)	1,81 (0,8)		
														inicial Duloxetina**	final Duloxetina**		
														1,8 (0,7)	1,8 (0,62)		
Crofford, 2005 ²³	EUA	Sim	ECR; paralelo	8	HADS- D ^a	529	410	Fibromialgia	PGB	132	103	150	Placebo	131	97	inicial PGB***	final PGB***
														8,5	6,82		
														Inicial placebo***	final placebo***		
														8,5	7,41		
														inicial PGB***	final PGB***		
														8,5	7,23		
														inicial placebo***	final placebo***		
														8,5	7,41		
														inicial PGB***	final PGB***		
														8,5	7,41		

																8,5	6,65	
																inicial placebo ***	final placebo ***	
																8,5	7,41	
Feltner, 2003²⁴	EUA	Sim	ECR; paralelo	6	HAM- D ^c	271	183	TAG	PGB	134	111	150	Placebo	131	97	Inicial PGB****	final PGB****	
																12,8 (4,1)	7,3	
																inicial placebo****	final placebo****	
																13 (4,8)	8,8	
									PGB	132	99	600	Placebo	131	97	inicial PGB****	final PGB****	
																13,8 (4,8)	7,6	
																inicial placebo****	final placebo****	
																13 (4,8)	8,8	
									PGB	70	53	150	Lorazepam	68	36	6	inicial PGB****	final PGB****
																12,8 (4,8)	7,3	
																inicial lorazepam****	final lorazepam****	
																14 (4,6)	8,4	
									PGB	66	46	600	Lorazepam	68	36	6	inicial PGB****	final PGB****
																13,8 (4,8)	7,6	

															inicial lorazepam****	final lorazepam****		
																14 (4,6)	8,4	
Feltner, 2008 ⁶	EUA	Sim	ECR; paralelo	32	HAM- D ^c	339	239	TAG	PGB	168	107	450	Placebo	170	132	inicial PGB**	final PGB**	
															14,7 (4,0)	6,0 (0,5)		
															inicial placebo**	final placebo**		
															14,0 (4,3)	8,7 (0,5)		
Gilron, 2016 ²⁵	Cana dá	Sim	ECR; cruzado	24	BDI-II ^b	41	33	Fibromialgia	PGB	41	40	75 – 600	Placebo	41	40	inicial PGB**	final PGB**	
															14,8 (1,6)	9,9 (1,1)		
															inicial placebo**	final placebo**		
															14,8 (1,6)	11,9 (1,1)		
									PGB	41	40	75 – 600	Duloxetina	41	38	120	inicial PGB**	final PGB**
															14,8 (1,6)	9,9 (1,1)		
															inicial duloxetina**	final duloxetina**		
															14,8 (1,6)	10,7 (1,1)		
									PGB	41	40	75 – 600	Duloxetina + PGB	41	37	inicial PGB**	final PGB**	
															14,8 (1,6)	9,9 (1,1)		

																	inicial duloxetina+PGB **	final duloxetina+PGB **
Gilron, 2011 ²⁶	Canadá	Sim	ECR; paralelo	9	HADS-D ^a	158	131	Dor neuropática periférica	PGB	80	69	150 – 600	Placebo	77	62		-1,2 (-1,9; -0,5); p=.001*	
Hadley, 2012 ²⁷	EUA	Sim	ECR; paralelo	17	HAM-D ^c	106	49	TAG	PGB	56	30	150 – 600	Placebo	50	19		inicial PGB*** 6,3	final PGB*** 3,9
																	inicial placebo*** 7,9	final placebo*** 4,5
Kasper, 2009 ²⁸	Áustria	Sim	ECR; paralelo	8	HAM-D ^c	374	171	TAG	PGB	121	47	150 – 600	Venlafaxina a	125	58	75 -225	inicial PGB** 11,5 (0,2)	final PGB** 7,1 (0,5)
																	inicial venlafaxina** 11,5 (0,2)	final venlafaxina** 7,9 (0,5)
									PGB	121	47	150 - 600	Placebo	128	66		inicial PGB** 11,5 (0,2)	final PGB** 7,1 (0,5)
																	inicial placebo** 11,3 (0,2)	final placebo** 8,5 (0,5)

Montgomery, 2008 ²⁹	Inglaterra	Sim	ECR; paralelo	8	HAM-D ^c	273	199	TAG	PGB	183	121	450	Placebo	190	130	inicial PGB**	final PGB**	
																14,0 (3,7)	8,5 (0,5)	
<hr/>																		
inicial placebo**																final placebo**		
14,0(3,5)																10,0 (0,6)		
<hr/>																		
Pande, 2003 ⁸	EUA	Sim	ECR; paralelo	6	HAM-D ^c	276	213	TAG	PGB	69	68	150	Placebo	69	64	t= -2,07 df=238 p<0,04 [#]		
									PGB	70	68	600	Placebo	69	64	t= -3,30 df=238 p<0,002 [#]		
									PGB	69	68	150	Lorazepam	68	62	2	-----	
									PGB	70	68	600	Lorazepam	68	62	2	-----	
<hr/>																		
Pohl, 2005 ³⁰	EUA	Sim	ECR; paralelo	7	HAM-D ^c	341	246	TAG	PGB	78	55	200	Placebo	86	61	inicial PGB***	final PGB***	
																14,0	8,2	
<hr/>																		
-----																-----		
<hr/>																		
inicial PGB***																final PGB***		
14,2																8,7		
<hr/>																		
-----																-----		

									PGB	88	66	450	Placebo	86	61	inicial PGB*** 13,8	final PGB*** 9,1
																----	----
Rickels, 2005 ³¹	EUA	Sim	ECR; paralelo	6	HAM- D ^c	454	352	TAG	PGB	91	81	300	Placebo	91	65	inicial PGB** 12,9 (0,4)	final PGB** 7,2 (0,5)
																inicial placebo** 13,1 (0,4)	final placebo** 10,4 (0,5)
									PGB	90	72	450	Placebo	91	65	inicial PGB** 13,2 (0,4)	final PGB** 8,8 (0,5)
																inicial placebo** 13,1 (0,4)	final placebo** 10,4 (0,5)
									PGB	89	66	600	Placebo	91	65	inicial PGB** 13,2 (0,4)	final PGB** 8,9 (0,5)
																inicial placebo** 13,1 (0,4)	final placebo** 10,4 (0,5)
									PGB	91	81	300	Alprazolam	93	68	inicial PGB** 12,9 (0,4)	final PGB** 7,2 (0,5)

																	inicial alprazolam** 13,5 (0,4)	final alprazolam** 8,6 (0,5)
									PGB	90	72	450	Alprazolam	93	68		inicial PGB** 13,2 (0,4)	final PGB** 8,8 (0,5)
																	inicial alprazolam** 13,5 (0,4)	final alprazolam** 8,6 (0,5)
									PGB	89	66	600	Alprazolam	93	68		inicial PGB** 13,2 (0,4)	final PGB** 8,9 (0,5)
																	inicial alprazolam** 13,5 (0,4)	final alprazolam** 8,6 (0,5)
Rickels, 2012 ⁷	EUA	Sim	ECR; paralelo	8	HAM- D ^c	356	221	TAG	PGB	180	108	150 – 600	Placebo	176	113		-1,0 (-2,1; -0,1); p=.0795*	
Siddal, 2006 ³²	Austr ália	Sim	ECR; paralelo	12	HADS- D ^a	137	86	Neuropatia central	PGB	70	49	150 -600	Placebo	67	37		0,36 (-0,65; 1,37); p=.482*	
vanSeventer, 2010 ³³	Hola nda	Sim	ECR; paralelo	8	HADS- D ^a	254	194	Dor neuropática	PGB	124		150 – 600	Placebo	124			-0,97 (-1,61; -0,33); p=.003*	

									periférica pós-traumática	PGB (pacientes com HADS-D baseline >10)	23	150 – 600	Placebo	17		0,24 (-1,87; 2,34); p=.819*		
Yilmaz, 2015 38	Turquia	Não	ECR; cruzado	18	BDI ^b	30	21	Dor neuropática após lesão medula espinhal	PGB (1º período de tratamento)	30	21	300	Gabapentina	30	21	1800	inicial PGB** 17,42 (10,9)	final PGB** 14,23 (11,8)
																	inicial gabapentina** 10,64 (5,31)	final gabapentina** 10,5 (5,0)
									PGB (2º período de tratamento)	30	21	300	Gabapentina	30	21	1800	inicial PGB** 12,12 (3,64)	final PGB** 10,85 (3,8)
																	inicial gabapentina** 13,8 (13,31)	final gabapentina** 6,5 (2,64)

Tabela 1. Descrição dos estudos incluídos na revisão (n=22).

* ANCOVA: valor da diferença ajustada, limite inferior e superior; valor de p

**o estudo forneceu o valor médio dos escores de depressão no início e ao final do estudo seguido pelo desvio padrão (DP) ou erro padrão (EP) para cada braço do estudo

*** o estudo forneceu o valor de *overall* para o início do estudo e o valor final foi apresentado como médias dos mínimos quadrados (*least square means – LSM*)

**** o estudo forneceu o valor inicial de média e desvio padrão (DP) dos escores de depressão e para o valor final somente o valor médio dos escores de depressão.

o estudo forneceu os valores relativos à diferença na melhora em relação aos pacientes que receberam placebo de acordo com um modelo de análise de covariância com tratamento e reúne como variáveis dependentes e valores de início de tratamento inserido como covariável.

----- dado não relatado

^aHADS-D- Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão Hospitalar

^bBDI- Inventário de Depressão de Beck

^cHAM-D – Escala de Depressão de Hamilton

Fig. 2 Análise risco de viés individual

Studies with intention-to-treat	Study ID	Experimental	Comparator	Weight	Randomization process	Deviations from intended interw	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall
	Acet, 2017	pregabalina	amitriptilina	1	+	?	+	-	?	-
	Arnold 2008	Pregabalina	Placebo	1	+	+	-	+	?	-
	Arnold 2015	pregabalina place	placebo pregabali	1	+	?	-	+	?	-
	Bidari 2019	Pregabalina	Duloxetina	1	-	-	-	-	-	-
	Biyik 2013	Pregabalina	Placebo	1	+	?	+	?	?	-
	Cardenas 2013	pregabalina	placebo	1	+	+	+	+	?	!
	Çelebi 2016	Pregabalina	Duloxetina	1	?	-	-	-	?	-
	Crofford 2005	Pregabalina	Placebo	1	+	?	-	+	?	-
	Feltner 2003	Pregabalina	Lorazepam	1	-	?	+	+	?	-
	Feltner 2008	pregabalina	placebo	1	?	+	+	+	?	!
	Gilron 2016	Pregabalina	Duloxetina	1	+	?	?	+	?	-
	Gilron, 2011	Pregabalina	placebo	1	+	+	+	+	?	!
	Hadley 2012	pregabalina	placebo	1	?	+	-	+	?	-
	Kasper 2009	pregabalina	venlafaxina - plac	1	?	+	?	+	?	!
	Montgomery, 2008	pregabalina	placebo	1	?	?	-	+	?	-
	Pande 2003	pregabalina	lorazepam e placi	1	-	?	-	+	?	-
	Pohl 2015	pregabalina	placebo	1	?	+	?	+	?	!
	Rickels 2005	Pregabalina	Alprazolam e Plac	1	?	+	?	+	?	!
	Rickels 2012	Pregabalina	Placebo	1	+	+	-	+	+	-
	Siddal 2006	Pregabalin	Placebo	1	+	+	-	+	?	-
	Van Seventer 2010	pregabalina	placebo	1	+	+	-	+	?	-
	Yilmaz, 2015	pregabalina	gabapentina	1	?	+	?	-	?	-



Figura 3. Metanálise Geral - Efeito da PGB nos sintomas depressivos associados a outras doenças

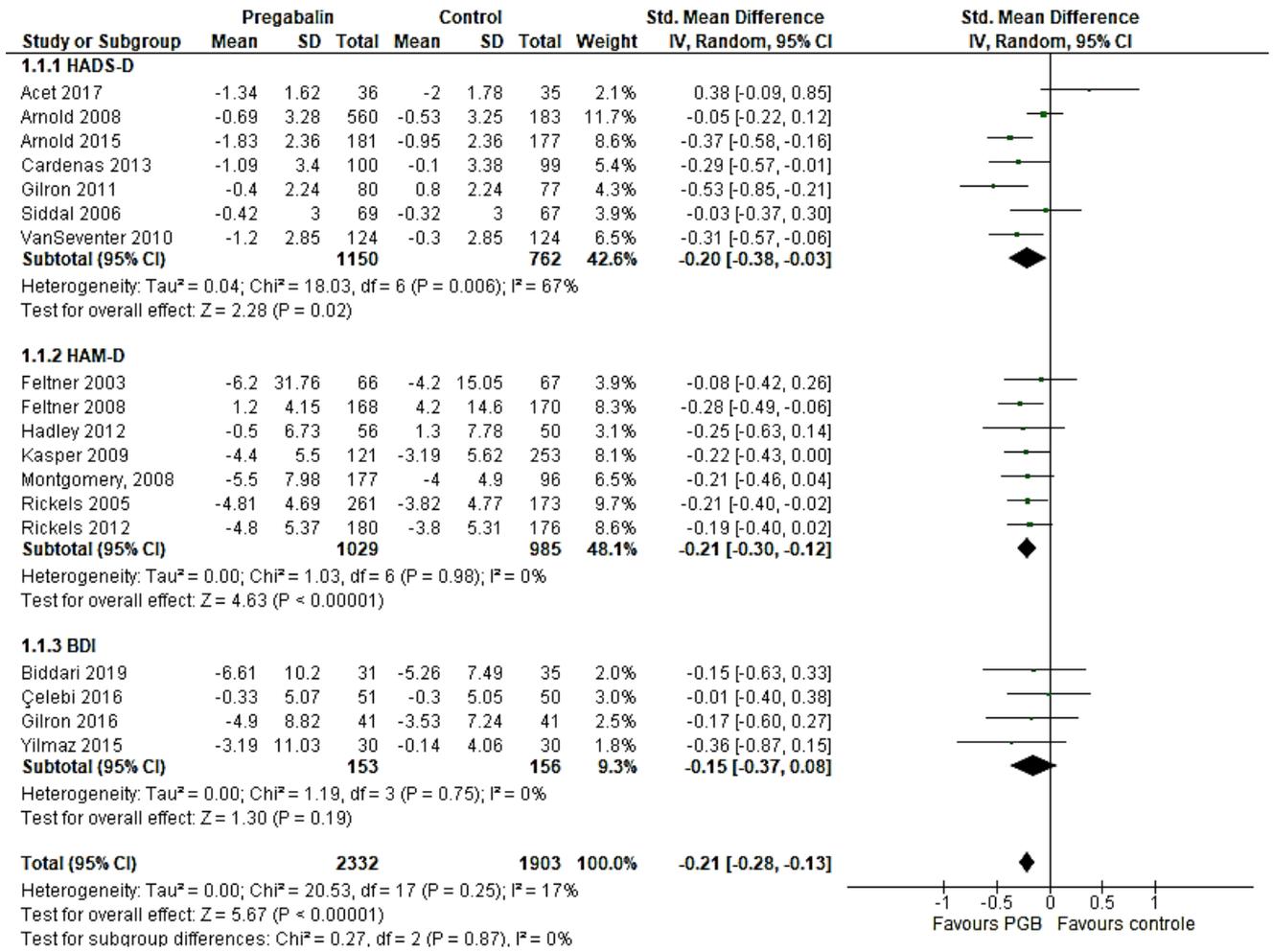


Figura 4. Análise de Risco de Viés de Publicação

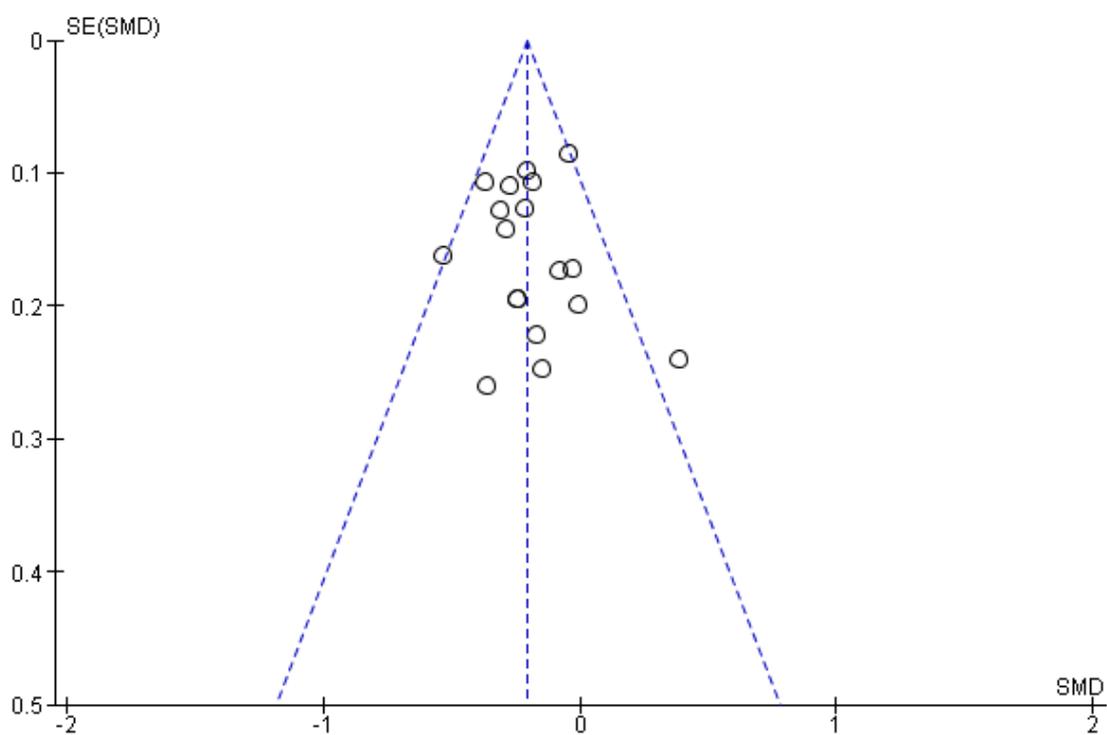


Figura 5. Metanálise de Subgrupos – Pacientes com Fibromialgia

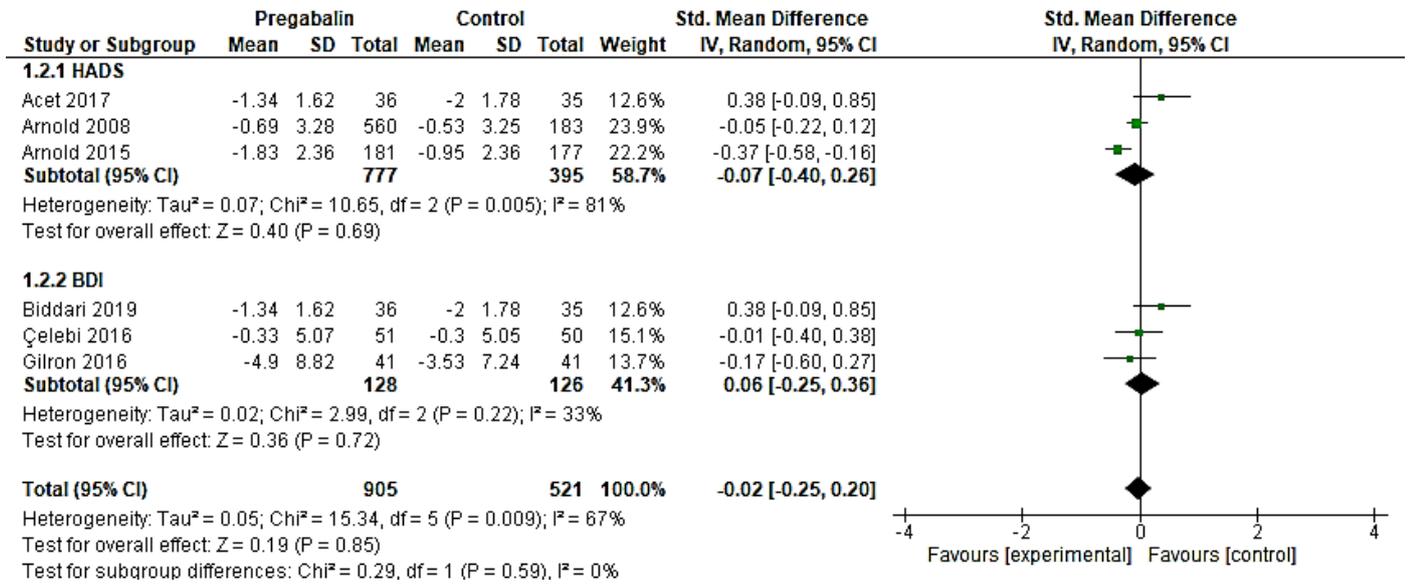


Figura 6. Metanálise de Subgrupos – Pacientes com TAG

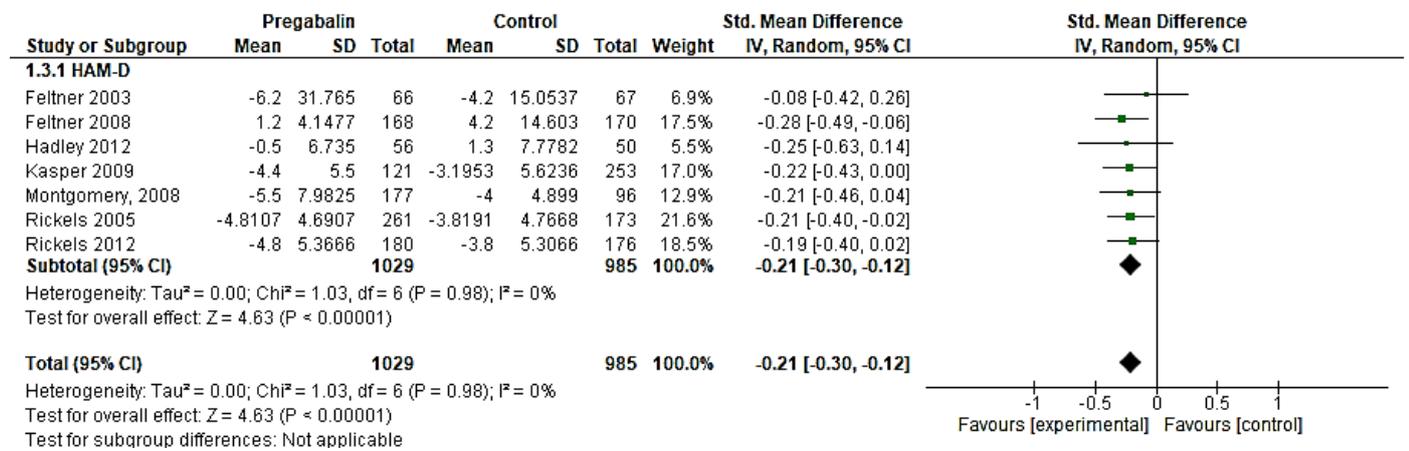


Figura 7. Metanálise de Subgrupos – Placebo

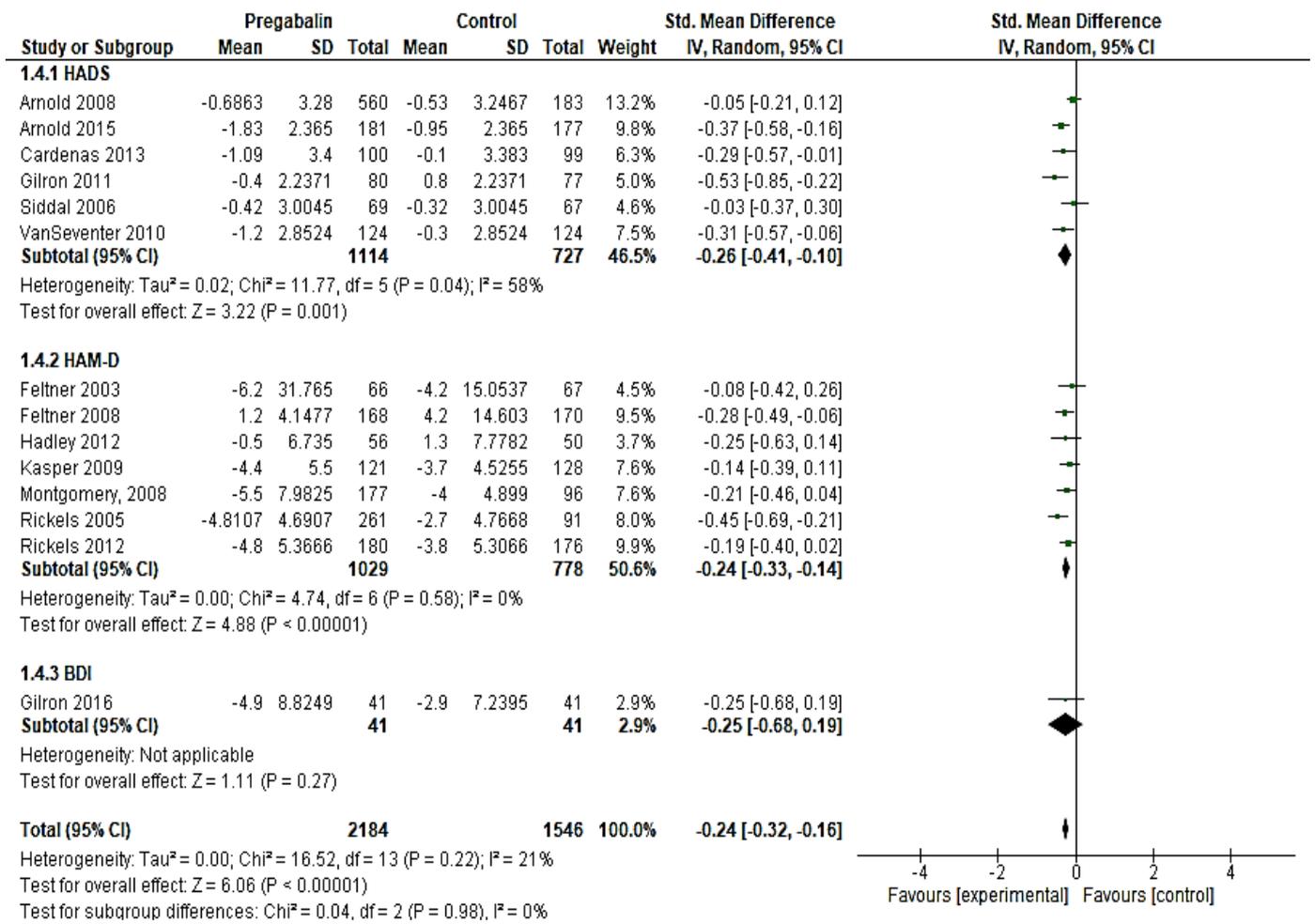


Figura 8. Metanálise de Subgrupos – Duloxetina

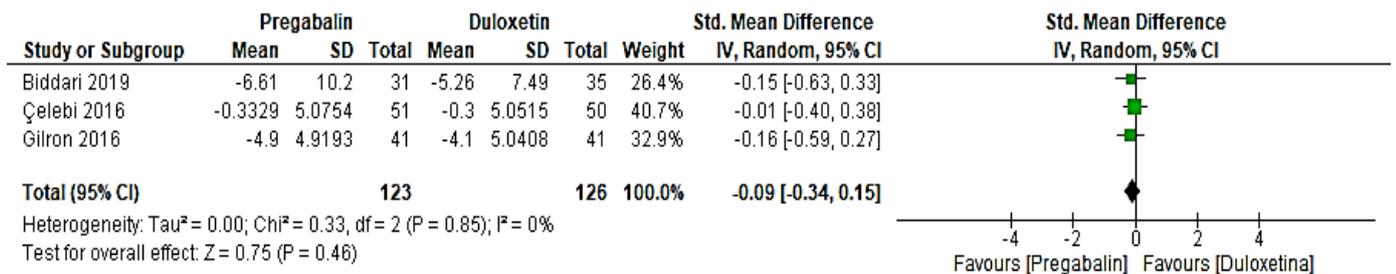


Figura 9. Metanálise de Subgrupos – Dose 300mg/dia

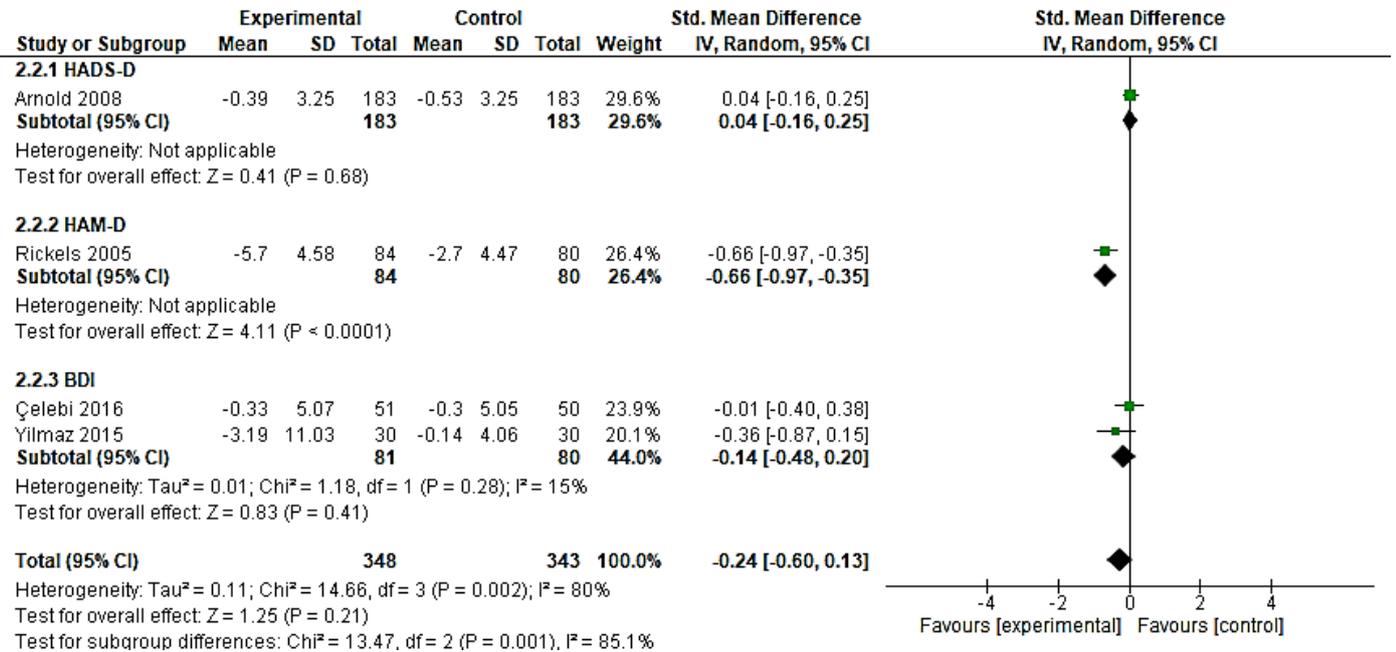


Figura 10. Metanálise de Subgrupos – Dose 450mg/dia

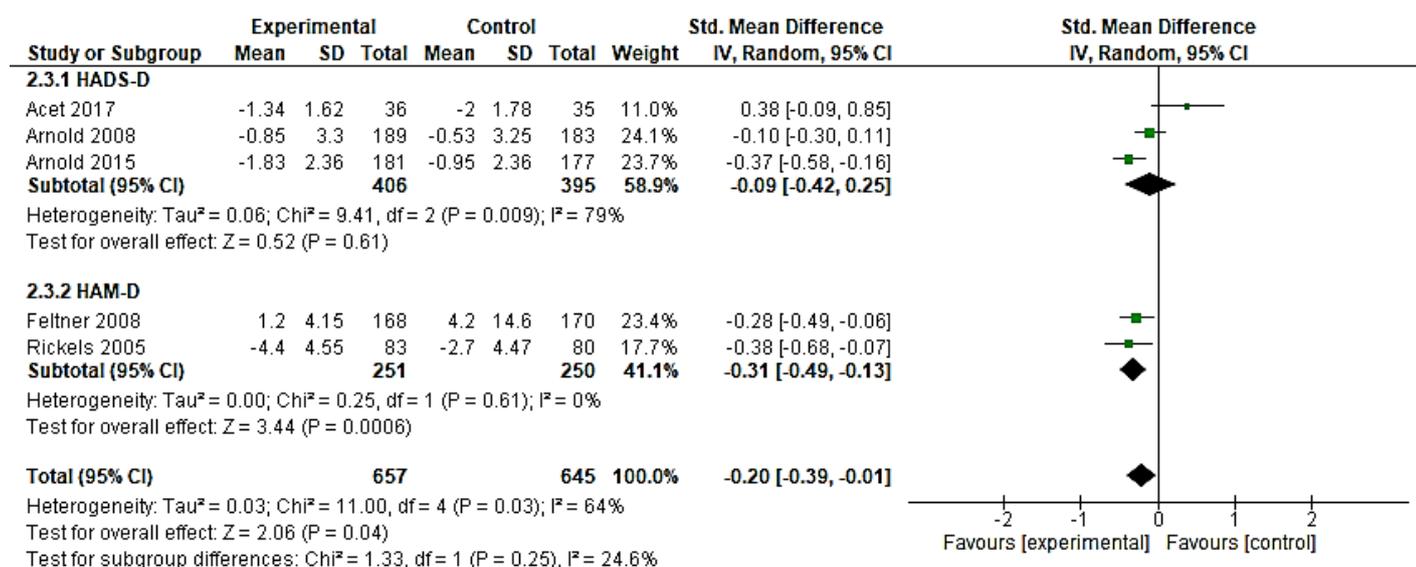


Figura 11. Metanálise de Subgrupos – Dose 600mg/dia

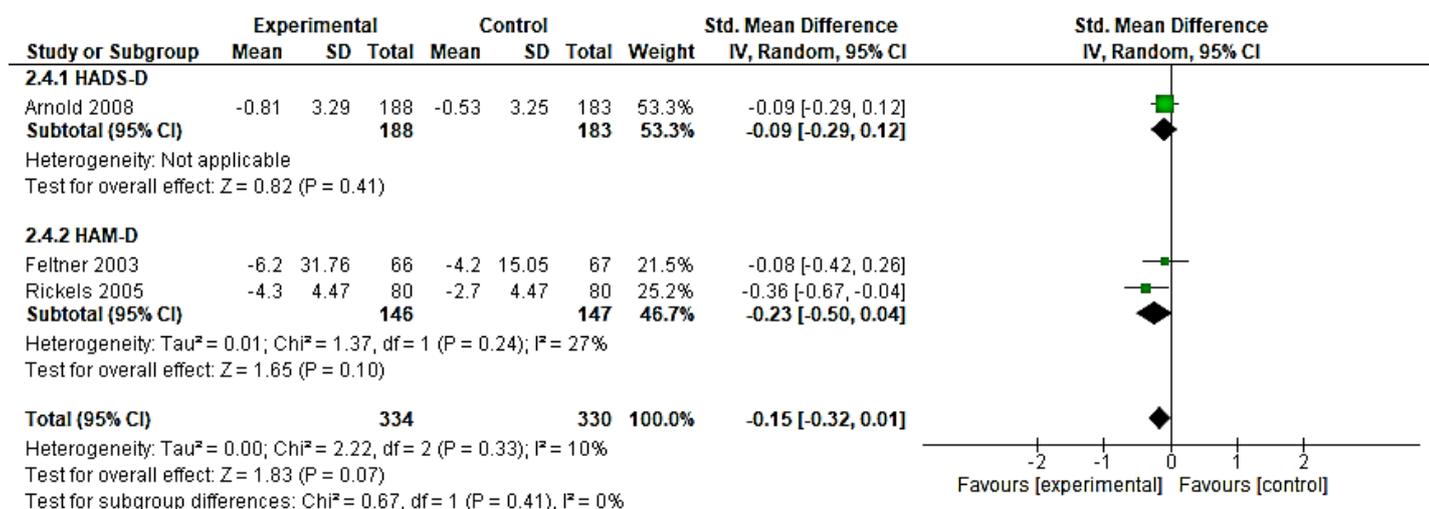


Figura 12. Metanálise de Subgrupos – Exclusão de estudos com Alto Risco de Viés

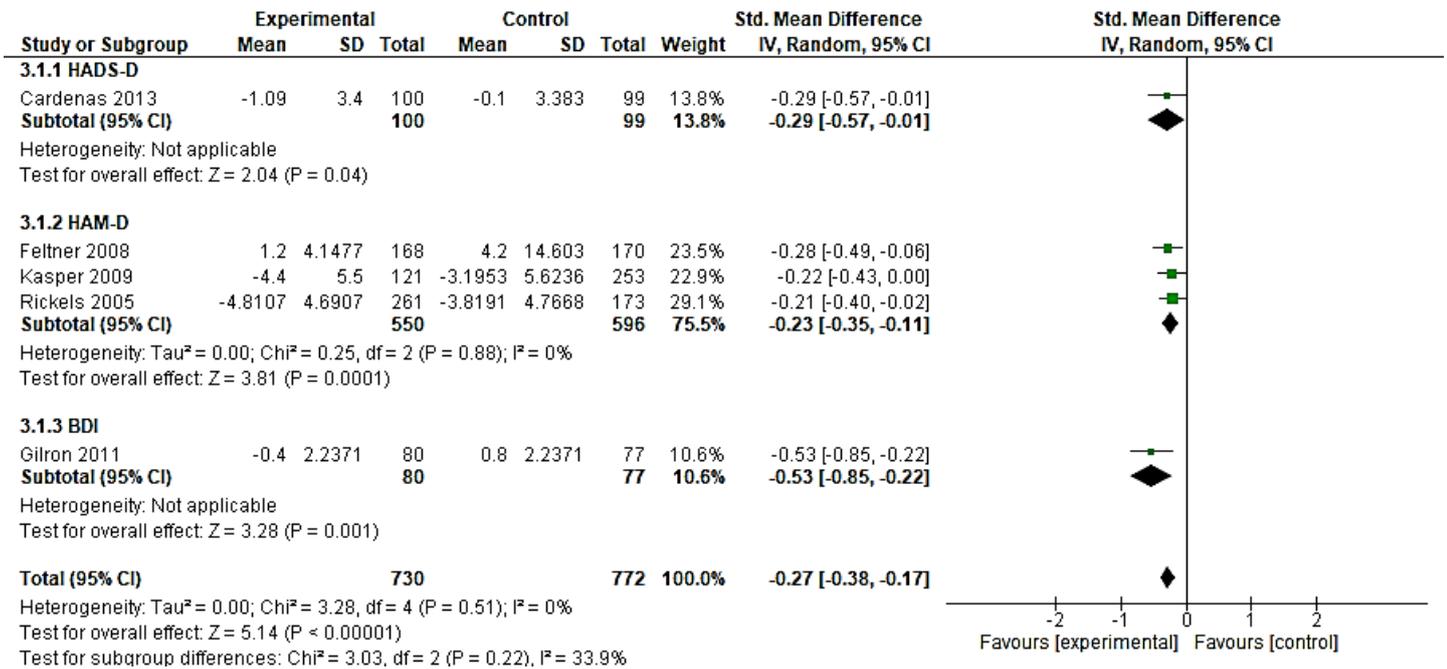
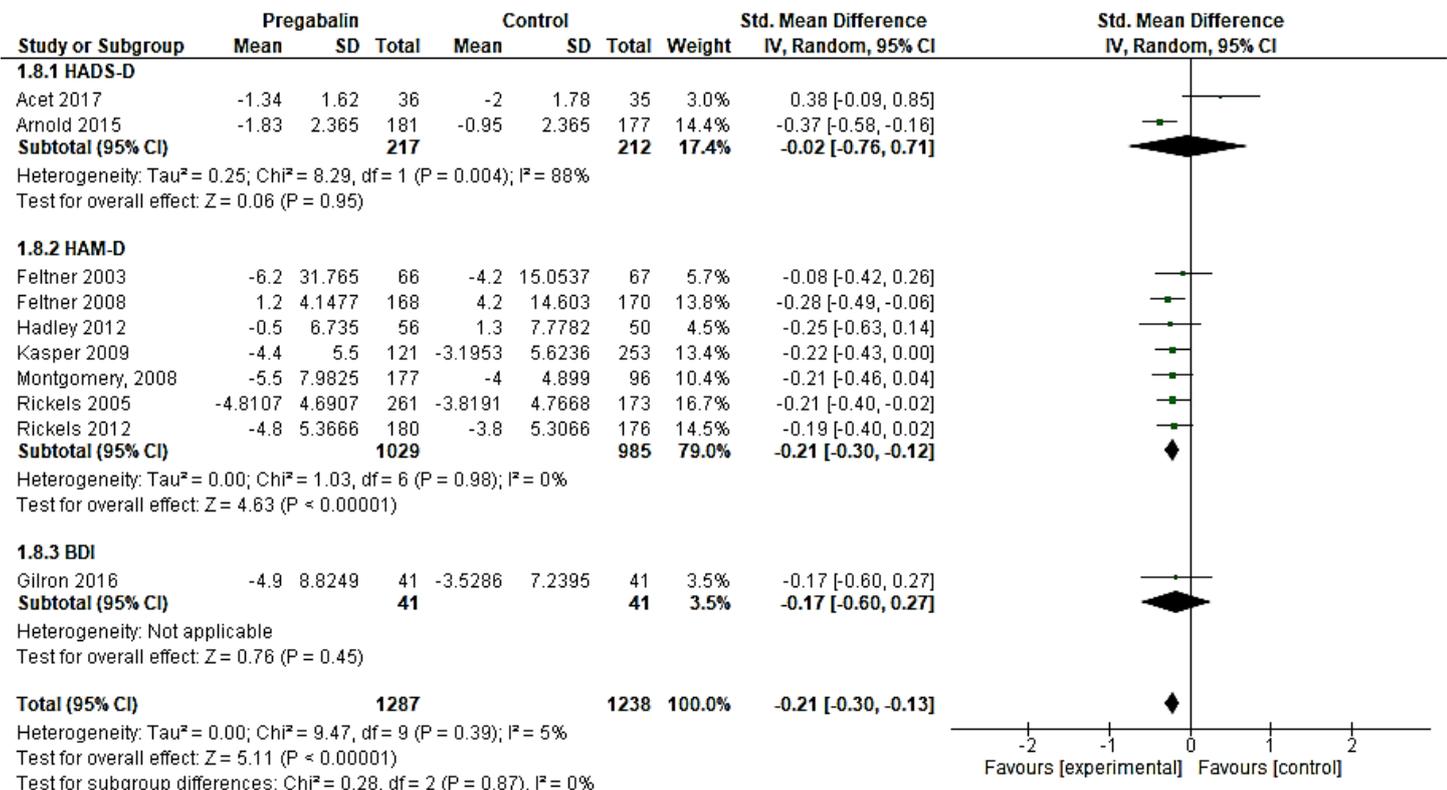


Figura 13. Metanálise de Subgrupos- Pacientes com escore para depressão leve



Autor (referência)	Medida de Desfecho	Intervenção (PGB)	-	-	Comparador	Retiradas PGB	-	-	Retiradas Comparador
Arnold, 2008 ²⁰		300mg	450mg	600mg	Placebo	300mg	450mg	600mg	Placebo
						16,9	22,6	26,6	10,9
	- tontura	27.9	37.4	42	7,6				
	- sonolência	12.6	19.5	21.8	3.8				
	- aumento de peso	12	12.6	13.8	2.2				
	- dor de cabeça	7.7	12.2	7.4	10.3				
	- edema periférico	6.6	6.3	12.2	2.7				
	- fadiga	8.2	5.9	9	4.3				
	- visão turva	3.8	6.8	11.7	0.5				
	- náusea	6	8.4	8	8.7				
	- constipação	2.7	7.4	10.1	3.8				
	- perturbação da atenção	4.9	6.3	7.4	1.1				
	- transtorno de equilíbrio	1.6	9.5	6.9	0.5				
	- euforia	4.4	5.8	7.4	---				
	- sinusite	4.9	6.9	4.3	4.3				
	- lombalgia	4.4	7.9	3.2	2.7				
	- boca seca	3.8	4.2	6.9	0.5				
	- aumento do apetite	3.3	3.7	6.4	0.5				
	- comprometimento da memória	4.4	5.3	3.2	0.5				
	- diarreia	4.4	2.6	4.3	6.5				

- infecção do trato respiratório superior	2.2	4.7	3.2	6.5				
Arnold, 2015 ²¹	300mg	450mg	600mg	Placebo	300mg	450mg	600mg	Placebo
					6,1			3,4
- náusea	9.68			34.29				
- vômitos	3.23			2,86				
- edema	---			2,86				
- dor abdominal	3.23			2,86				
- constipação	12.9			31,43				
- boca seca	3.23			17,14				
- gosto amargo na boca	---			2,86				
- visão turva	---			5,71				
- palpitação	---			2,86				
- tremor	---			2,86				
- dor de cabeça	6.45			22,86				
- tontura	32.26			17,14				
- delírio	12.9			5,71				
- desequilíbrio	3.23			2,86				
- sonolência	32.26			20,0				
- insônia	6.45			17,14				
- ondas de calor	---			11,43				
- diminuição do desejo sexual	---			2,86				
- diminuição do apetite	---			8,57				
- fraqueza generalizada	---			8,57				
- frequência urinária	---			2,86				

Biddari, 2019 ³⁵	300mg	450mg	600mg	Placebo	300mg	450mg	600mg	Placebo
					20,51			41,67
- náusea	9.68			34.29				
- vômitos	3.23			2,86				
- edema	---			2,86				
- dor abdominal	3.23			2,86				
- constipação	12.9			31,43				
- boca seca	3.23			17,14				
- gosto amargo na boca	---			2,86				
- visão turva	---			5,71				
- palpitação	---			2,86				
- tremor	---			2,86				
- dor de cabeça	6.45			22,86				
- tontura	32.26			17,14				
- delírio	12.9			5,71				
- desequilíbrio	3.23			2,86				
- sonolência	32.26			20,0				
- insônia	6.45			17,14				
- ondas de calor	---			11,43				
- diminuição do desejo sexual	---			2,86				
- diminuição do apetite	---			8,57				
- fraqueza generalizada	---			8,57				
- frequência urinária	---			2,86				
Cardenas, 2013 ²²	300mg	450mg	600mg	Placebo	300mg	450mg	600mg	Placebo

		4.7	5.4
- sonolência	33,0	13,1	
- tontura	17,9	5,6	
- edema periférico	11,6	2,8	
- boca seca	8,0	2,8	
- fadiga	7,1	0,9	
- visão turva	6,3	---	
- edema	5,4	0,9	

Crofford, 2005 ²³	150 mg	300 mg	450 mg	Placebo	150 mg	300 mg	450 mg	Placebo
					8	7	13	8
- tontura	22,7	31,3	49,2	10,7				
- sonolência	15,9	27,6	2,8	4,6				
- dor de cabeça	12,1	14,9	12,9	19,1				
- boca seca	6,8	6,0	12,9	1,5				
- edema periférico	5,3	6,7	10,6	0,8				
- infecção	8,3	9,7	9,8	16,8				
- perda de apetite	5,3	9,0	8,3	6,1				
- euforia	1,5	8,2	7,6	0,8				
- pensamento anormal	5,3	3,7	7,6	3,1				
- aumento de peso	7,6	9,7	6,8	1,5				
- sinusite	4,5	3,7	6,8	2,3				
- faringite	2,3	1,5	6,1	2,3				
- lesão acidental	2,3	5,2	5,3	3,1				
- confusão	0,8	3,7	5,3	---				

- diarreia	1,5	4,5	5,3	6,1
- síndrome gripal	6,1	6,0	5,3	6,1
- incoordenação	0,8	5,2	5,3	1,5

Feltner, 2003 ²⁴	150mg	600mg	Lorazepam 6mg	Placebo	150mg	600mg	Lorazepam 6mg	Placebo
					7.1	19.7	35.3	6
sonolência	28.6	50	60,3	11.9				
tontura	10	28,8	19,1	7.5				
dor de cabeça	10	18,2	7,4	9				
boca seca	11.4	15,2	7,4	10.4				
ambliopia	0	7,6	1,5					
lesão acidental	2,9	6,1	1,5	3				
infecção	8,6	6,1	1,5	9				
náusea	10,0	6,1	16,2	7.5				
rinite	0	6,1	1,5					
amnésia	2,9	3,0	5,9	0				
diarreia	4,3	3,0	0	7.5				
perda de apetite	7,1	1,5	10,3	6				
confusão	1,4	1,5	8,8	1.5				
incoordenação		1,5	7,4					

Feltner, 2008 ⁶	450 mg	Placebo	450mg	Placebo
			5.9	2.3
sonolência	6	0		
tontura	4.2	2.9		
boca seca	3.6	1.2		

	aumento de peso	4.8	0	
	dor de cabeça	10.1	11.2	
	incoordenação	1.2	0	
	infecção	14.9	11.2	
	pensamentos anormais	1.8	0	
Gilron, 2011 ²⁶	75-600mg		75-600mg	Placebo
			2.5	6.4
	sonolência	3.8	2.6	
	tontura	8.8	10.4	
	boca seca	0	0	
	edema periférico	7.5	2.6	
	pensamentos anormais	1.3	0	
	perda de apetite	1.3	2.6	
	dor de cabeça	6.3	7.6	
	visão anormal	2.5	1.3	
	náusea	5	3.9	
	ataxia	2.5	1.3	
	infecção do trato respiratório	8.8	10.4	
	aumento de peso	6.3	1.3	
	constipação	1.3	0	
	euforia	1.3	0	
Hadley, 2012 ²⁷	300-600mg		Placebo	300-600
				10.7
	dor de cabeça	12.5	26	12

ansiedade	19.6	20
tontura	21.4	6
náusea	8.9	14
insônia	7.1	14
diarreia	5.4	10
perda de apetite	5.4	10
visão anormal	8.9	4
fadiga	3.6	6
sonolência	5.4	4
parestesia	10.7	0
tremor	3.6	8
edema periférico	8.9	0
vômito	5.4	0
dor nos membros	5.4	0
hiperidrose	5.4	0

Kasper, 2009 ²⁸	150-600 mg	venlafaxina 75- 225 mg	Placebo	150-600 mg	venlafaxina 75- 225 mg	Placebo
				12.4	17.6	5.5
náusea	12.4	25.6	8.6			
tontura	20.7	9.6	6.3			
dor de cabeça	17.4	16	11.7			
boca seca	10.7	12	3.9			
fadiga	9.9	12.8	2.3			
sonolência	9.1	4.8	4.7			
insônia	4.1	9.6	3.1			

	vertigem	13.2	8	3.1					
	constipação	4.1	5.6	3.1					
	hiperidrose	2.5	8	5.5					
Montgomery, 2008 ²⁹		150-600 mg	Placebo	150-600 mg	Placebo				
				10.7	9.4				
	dor de cabeça	12.5	26						
	ansiedade	19.6	20						
	tontura	21.4	6						
	náusea	8.9	14						
	insônia	7.1	14						
	diarreia	5.4	10						
	perda de apetite	5.4	10						
	alteração da visão	8.9	4						
	fadiga	3.6	6						
	sonolência	5.4	4						
	parestesia	10.7	0						
	tremor	3.6	8						
	edema periférico	8.9	0						
	vômito	5.4	0						
	dor nos membros	5.4	0						
	hiperidrose	5.4	0						
Pande, 2003 ⁸		150 mg	600 mg	Lorazepam	Placebo	150 mg	600 mg	Lorazepam	Placebo

					2.9	20	27.9	10.1
tontura	23.2	38.6	13.2	5.8				
sonolência	14.5	35.7	54.4	11.6				
dor de cabeça	18.8	21.4	8.8	13				
boca seca	8.7	15.7	4.4	2.9				
pensamentos anormais	2.9	12.9	8.8	1.4				
ambliopia	5.8	11.4	1.5	1.4				
diarreia	2.9	11.4	2.9	2.9				
incoordenação	0	11.4	19.1	2.9				
ataxia	0	10	11.8	0				
perda de apetite	5.8	8.6	16.2	5.8				
despersonalização	1.4	8.6	5.9	0				
náusea	7.2	8.6	8.8	10.1				
amnesia	1.4	7.1	4.4	4.3				
constipação	1.4	7.1	4.4	2.9				
infecção	11.6	4.3	2.9	13				
vômito	1.4	2.9	1.5	7.2				
dor	5.8	1.4	0	1.4				
insônia	2.9	1.4	5.9	1.4				
Pohl, 2005 ³⁰	200 mg	400 mg	450 mg	placebo	200 mg	400 mg	450 mg	placebo
					8.9	11.23	12.5	8.1
tontura	25	49	42	15				
sonolência	31	37	24	13				
boca seca	24	27	17	10				

euforia	10	10	15	1
visão anormal	6	11	14	3
incoordenação	4	16	14	2
flatulência	10	2	13	2
infecção	17	12	10	7
pensamentos anormais	8	13	6	2

Rickels, 2005 ³¹	300 mg	450 mg	600 mg	placebo	300 mg	450 mg	600 mg	placebo
					3	8	15	10
sonolência	35	36	37	15				
tontura	37	34	35	9				
boca seca	18	16	21	8				
incoordenação	4	11	15	0				
infecção	10	14	15	9				
náusea	10	13	10	10				
alteração da visão	8	10	8	3				
perda de apetite	7	10	7	2				
constipação	2	12	3	5				

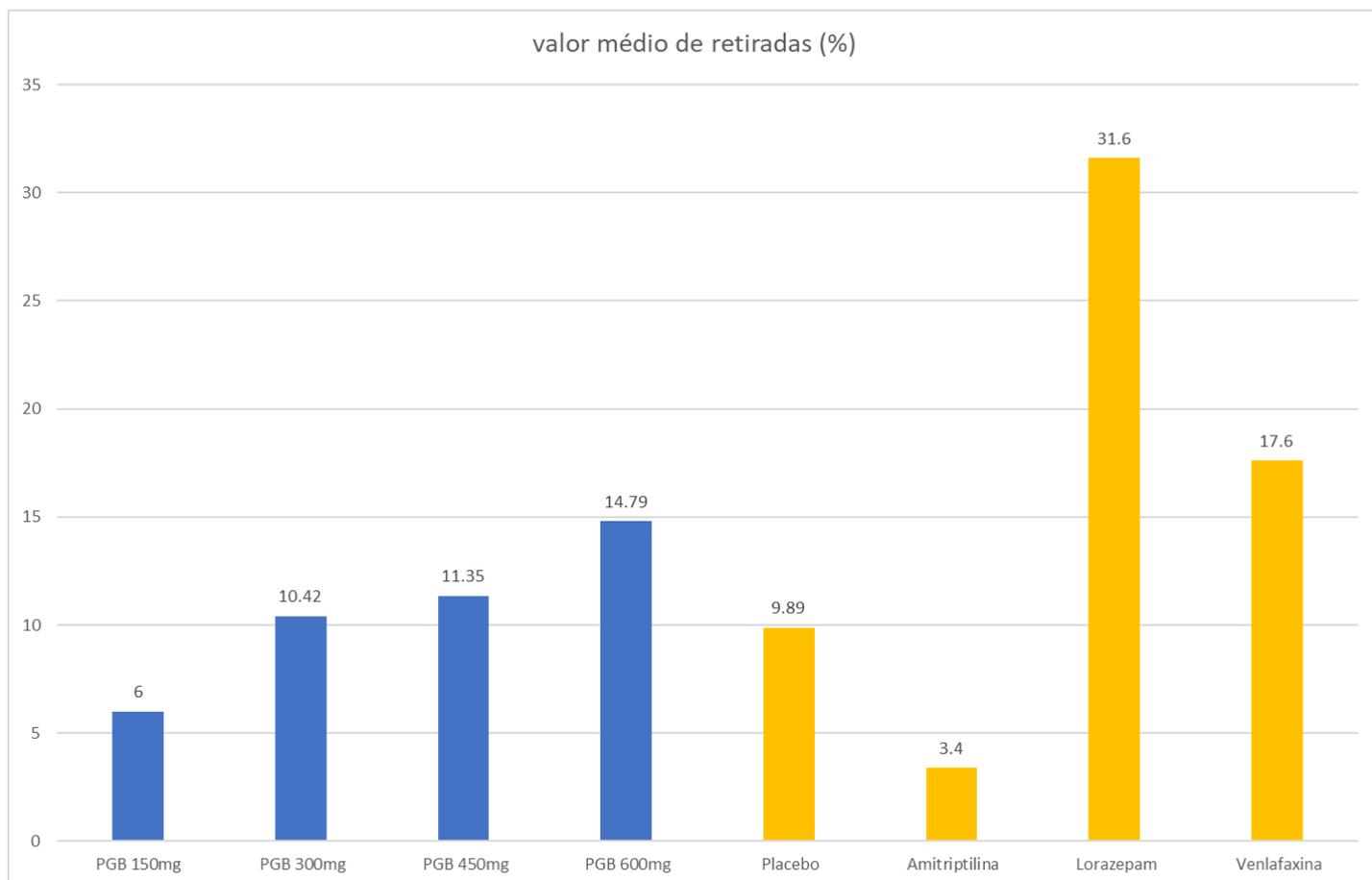
Rickels, 2012 ⁷	150-600 mg	Placebo	150-600 mg	Placebo
			4.4	2.3
tontura	11.7	5.7		
dor de cabeça	9.4	4		
sonolência	8.3	3.4		
sedação	3.9	4		

Siddal, 2006 ³²	150-600 mg	Placebo	150-600 mg	Placebo
			21	13
sonolência	41.4	9		
tontura	24.3	9		
edema	20	6		
perda de apetite	15.7	6		
boca seca	15.7	3		
constipação	12.9	6		
amnesia	10	3		
alteração da visão	8.6	3		
infecção	8.6	6		
miastenia	8.6	4.5		
pensamentos anormais	8.6	1.5		
parestesia	5.7	1.5		
incontinência urinária	5.7	3		
vanSeventer, 2010 ³³	150-600 mg	Placebo	150-600 mg	Placebo
			19.7	7.1
tontura	43.3	9.4		
sonolência	15.7	8.3		
dor de cabeça	11.8	11		
fadiga	11.8	7.9		
boca seca	11	4.7		
náusea	9.4	6.3		

constipação	7.1	3.1
edema periférico	7.1	2.4
distúrbio de atenção	7.1	3.1
alteração da visão	6.3	2.4

Tabela 2. Eventos adversos e retiradas dos pacientes dos estudos

Figura 14. Retirada dos pacientes dos estudos devido a eventos adversos



Referências:

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
2. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. Novembro de 2018;392(10159):1789–858.
3. Institute of Health Metrics and Evaluation. Global Health Data Exchange (GHDx). [Internet]. Disponível em: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
4. Pesquisa Nacional de Saúde : 2019 : percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal : Brasil e grandes regiões / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro : IBGE, 2020. 113p. [Internet]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101764>
5. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial: *Pain*. Maio de 2004;109(1):26–35.
6. Feltner D, Wittchen HU, Kavoussi R, Brock J, Baldinetti F, Pande AC. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2008;23(1). Disponível em: https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/2008/01000/Long_term_efficacy_of_pregabalin_in_generalized.3.aspx
7. Rickels K, Shiovitz TM, Ramey TS, Weaver JJ, Knapp LE, Miceli JJ. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment: *Int Clin Psychopharmacol*. Maio de 2012;27(3):142–50.
8. Pande A.C., Crockatt J.G., Feltner D.E., Janney C.A., Smith W.T., Weisler R., et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):533–40.
9. Frampton JE. Pregabalin: a review of its use in adults with generalized anxiety disorder. *CNS Drugs*. Setembro de 2014;28(9):835–54.
10. Druschky K, Bleich S, Grohmann R, Engel RR, Kleimann A, Stübner S, et al. Use and safety of antiepileptic drugs in psychiatric inpatients—data from the AMSP study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Março de 2018;268(2):191–208.

11. DRUGDEX. Pregabalin [Internet]. Micromedex. [citado 27 de setembro de 2018]. Disponível em: www.micromedexsolutions.com. Subscription required to view.
12. Purgato M, Papola D, Gastaldon C, Trespidi C, Magni LR, Rizzo C, et al. Paroxetine versus other anti-depressive agents for depression. Cochrane Common Mental Disorders Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 3 de Abril de 2014 [citado 23 de outubro de 2018]; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006531.pub2>
13. Cipriani A., Barbui C., Salanti G., Rendell J., Brown R., Stockton S., et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: A multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*. 2011;378(9799):1306–15.
14. Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. Abril de 2009;(2):CD006117–CD006117.
15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. Dezembro de 2021;10(1):89.
16. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.
17. Andrade C. Mean Difference, Standardized Mean Difference (SMD), and Their Use in Meta-Analysis: As Simple as It Gets. *J Clin Psychiatry* [Internet]. [citado 4 de agosto de 2022];81(5). Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/mean-difference-standardized-mean-difference-smd-and-their-use-in-meta-analysis.aspx>
18. Higgins JPT, Li T, Deeks JJ (editors). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. Disponível em: <https://www.training.cochrane.org/handbook>.
19. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.4. The Cochrane Collaboration, 2020. [Internet]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-06>
20. Arnold L.M., Russell I.J., Diri E.W., Duan W.R., Young Jr. J.P., Sharma U., et al. A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia. *J Pain*. 2008;9(9):792–805.
21. Arnold L.M., Sarzi-Puttini P., Arsenault P., Khan T., Brown P.B., Clair A., et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and comorbid depression taking concurrent antidepressant medication: A randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2015;42(7):1237–44.

22. Cardenas D.D., Nieshoff E.C., Suda K., Goto S.-I., Sanin L., Kaneko T., et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*. 2013;80(6):533–9.
23. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1264–73.
24. Feltner D.E., Crockatt J.G., Dubovsky S.J., Cohn C.K., Shrivastava R.K., Targum S.D., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(3):240–9.
25. Gilron I., Chaparro L.E., Tu D., Holden R.R., Milev R., Towheed T., et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157(7):1532–40.
26. Gilron I., Wajsbrot D., Therrien F., Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: A multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2011;27(3):185–93.
27. Hadley SJ, Mandel FS, Schweizer E. Switching from long-term benzodiazepine therapy to pregabalin in patients with generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. Abril de 2012;26(4):461–70.
28. Kasper S, Herman B, Nivoli G, Van Ameringen M, Petralia A, Mandel FS, et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol*. Março de 2009;24(2):87–96.
29. Montgomery S., Chatamra K., Pauer L., Whalen E., Baldinetti F. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2008;193(5):389–94.
30. Pohl R.B., Feltner D.E., Fieve R.R., Pande A.C. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(2):151–8.
31. Rickels K., Pollack M.H., Feltner D.E., Lydiard R.B., Zimbhoff D.L., Bielski R.J., et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):1022–30.
32. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Neurology*. 28 de novembro de 2006;67(10):1792.
33. Van Seventer R., Bach F.W., Toth C.C., Serpell M., Temple J., Murphy T.K., et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: A randomized double-blind trial. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1082–9.

34. Acet G, Kaya A, Akturk S, Akgol G. A comparison of the effectiveness of amitriptilin and pregabalin treatment in fibromyalgia patients. *North Clin Istanbul*. 2017;4(2):151–9.
35. Bidari A., Moazen-Zadeh E., Ghavidel-Parsa B., Rahmani S., Hosseini S., Hassankhani A. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *DARU J Pharm Sci*. 2019;27(1):149–58.
36. Çelebi E, Ataoğlu S, Ataoğlu BB, Ankarali H, Özşahin M, Pasin Ö. fibromiyaljili hastalarda kişilik özelliklerine göre pregabalin ve duloksetin tedavilerinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Duzce Med J*. Maio de 2016;18(2):47–53.
37. Biyik Z, Solak Y, Atalay H, Gaipov A, Guney F, Turk S. Gabapentin versus pregabalin in improving sleep quality and depression in hemodialysis patients with peripheral neuropathy: a randomized prospective crossover trial. *Int Urol Nephrol*. Junho de 2013;45(3):831–7.
38. Yilmaz B., Yaşar E., Köroğlu Omaç Ö., Göktepe A.S., Tan A.K. Gabapentin vs. pregabalin for the treatment of neuropathic pain in patients with spinal cord injury: A crossover study. *Turk Fiz Tip Ve Rehabil Derg*. 2015;61(1):1–5.
39. Jonathan J Deeks, Julian PT Higgins, Douglas G Altman, on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. Em: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 62 [Internet]. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA; [citado 13 de janeiro de 2022]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
40. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral) Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version). *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;11.
41. Cleare A, Pariante C, Young A, Anderson I, Christmas D, Cowen P, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1º de maio de 2015;29(5):459–525.
42. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. Setembro de 2016;61(9):540–60.
43. Arnold LM, Leon T, Whalen E, Barrett J. Relationships Among Pain and Depressive and Anxiety Symptoms in Clinical Trials of Pregabalin in Fibromyalgia. *Psychosomatics*. Novembro de 2010;51(6):489–97.
44. Regier DA, Narrow WE, Clarke DE, Kraemer HC, Kuramoto SJ, Kuhl EA, et al. DSM-5 Field Trials in the United States and Canada, Part II: Test-Retest Reliability of Selected Categorical Diagnoses. *Am J Psychiatry*. Janeiro de 2013;170(1):59–70.

45. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. Janeiro de 2017;32(1):49–55.
46. Karaiskos D, Pappa D, Tzavellas E, Siarkos K, Katirtzoglou E, Papadimitriou GN, et al. Pregabalin augmentation of antidepressants in older patients with comorbid depression and generalized anxiety disorder-an open-label study. *Int J Geriatr Psychiatry*. Janeiro de 2013;28(1):100–5.
47. Olivares JM, Álvarez E, Carrasco JL, Pérez M, López-Gómez V. Pregabalin for the treatment of patients with generalized anxiety disorder with inadequate treatment response to antidepressants and severe depressive symptoms: *Int Clin Psychopharmacol*. Junho de 2015;1.
48. Dold M, Bartova L, Fugger G, Mitschek MM, Fabbri C, Serretti A, et al. Pregabalin augmentation of antidepressants in major depression - results from a European multicenter study. *J Affect Disord*. Janeiro de 2022;296:485–92.
49. Fountoulakis K.N., Karavelas V., Moysidou S., Mavridis D., Pasiadis K., Petalidou N., et al. Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression with an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*. 2019;52(4):193–202.
50. Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, Specchio L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: Meta-Analysis of Pregabalin Adverse Effects. *Epilepsia*. Abril de 2011;52(4):826–36.

8. ARTIGO 2

AVALIAÇÃO FARMACOECONÔMICA DE ANTIDEPRESSIVOS DISPENSADOS PELA SES-RS PARA TRANSTORNOS DEPRESSIVOS: UMA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

*PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF ANTIDEPRESSANTS DISPENSED BY
SES-RS FOR DEPRESSIVE DISORDERS: A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS*

Juliana do Amaral Carneiro Diel¹, Tatiane da Silva Dal Pizzol² e Helena Hiemisch Lobo Borba³

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Universidade Federal do Paraná.

A ser enviado a Value in Health Regional Issues

Abstract: The objective of the study was to carry out a cost-effectiveness analysis of the drugs dispensed by the State Department of Health of Rio Grande do Sul (SES-RS) for the treatment of the depressive disorder (DD) from the perspective of the Unified Health System (SUS). The population analyzed were adults diagnosed with DD using antidepressants who receive these drugs by the SES-RS. No restrictions on gender and severity of DD were performed. The data were provided by SES-RS, with the year 2019 as a reference and using values expressed in Reais (R\$). The drugs evaluated were: citalopram, escitalopram, paroxetine, duloxetine, venlafaxine, and the comparator drug was sertraline, all for oral use. The time horizon of the analysis was 12 months and no discount rate was applied. The outcome was the remission of depression. Data from randomized controlled trials and systematic reviews comparing at least two

antidepressants as monotherapy in adult patients were extracted from selected studies through bibliographic database searches. Direct medical costs of DD treatment were considered primary costs, according to the SES-RS perspective. The model used a 9-arm decision tree. Descriptive statistical analysis was used for data on the study population and the costs of each drug. The decision tree and the probability matrix were performed in Excel software. Probabilistic sensitivity analysis was performed to assess the robustness of the economic analysis and the Tornado diagram revealed the most critical parameters of the analysis. The results found for remission in the acute phase were better for duloxetine (42.7%) and worse for venlafaxine (13.1%). The highest remission rate in the continuation phase of treatment was found with escitalopram (62.1%), and venlafaxine had the lowest rate (35.5%). In cases where there was an increase in the drug dose, venlafaxine presented a remission of 59%, and the lowest result was found with citalopram and sertraline, both with a rate of 29%. The highest probability of successful maintenance of remission in the continuation phase was obtained with escitalopram (21.1%) and the lowest with venlafaxine (4.65%) and citalopram (4.8%). The results of the analysis showed that citalopram was the drug with the lowest annual cost (R\$ 33.48) and duloxetine was the drug with the highest annual cost (R\$ 730.8). Regarding ICER, the most cost-effective strategy was with escitalopram (R\$ -141,02 per remission). Duloxetine had the worst cost-effectiveness ratio and citalopram was considered a dominated strategy. In conclusion, escitalopram is the most cost-effective strategy for the treatment of DD for patients treated by the SES-RS.

Introdução:

Os transtornos depressivos (TD) representaram uma das três principais causas de prejuízo não fatal à saúde entre os anos 1990 e 2017¹. No Brasil, a prevalência encontrada para TD é de 3,3%¹ a 4,1%², podendo alcançar até 14%³. A região sul tem as piores taxas em relação ao restante do país, sendo que no Rio Grande do Sul é estimada uma prevalência de 3,67% para estes transtornos, ficando em terceira posição entre as dez causas de anos vividos com incapacidade (*years lived with disability* - YLD)⁴.

Considerada a condição de saúde mais onerosa pelo *Global Burden Disease* para a população de meia-idade⁵, a depressão está associada a importante perda de produtividade, principalmente porque começa a se manifestar mais cedo do que outras doenças, afetando os indivíduos antes ou durante os seus primeiros anos de trabalho.

Apesar da disponibilidade de tratamentos de baixo custo¹, apenas uma minoria de pessoas recebe tratamento adequado⁶. Na atualidade, há um número razoável de fármacos de diversas classes farmacológicas e que apresentam eficácia similar⁷.

A Relação Nacional de Medicamentos (RENAME) disponibiliza para os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) a amitriptilina, fluoxetina, clomipramina e nortriptilina⁸. Atualmente a Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES-RS) fornece seis medicamentos para tratamento de TD's. Dentre estes, citalopram, duloxetina, escitalopram, paroxetina e venlafaxina são fornecidos por processos judiciais aos pacientes, o que significa que não estão contemplados no planejamento financeiro e logístico do órgão, o que pode vir a causar falhas em outras partes do ciclo da assistência farmacêutica. Além disso, por tratar-se de processo judicial, não segue protocolos clínicos, o que não é adequado do ponto de vista clínico, podendo não trazer o benefício esperado pelo usuário. Apenas a sertralina é fornecida por processo administrativo junto à SES-RS, elencada na lista de medicamentos especiais do estado do Rio Grande do Sul, que tem por finalidade atender a população com medicamentos para o tratamento de doenças prevalentes no Estado e que não são contemplados pelo Ministério da Saúde.

Tendo em vista esse cenário, é pertinente uma avaliação farmacoeconômica para estes medicamentos, visando uma possível incorporação em Protocolos por Linhas de Cuidado daqueles que forem custo-efetivos. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação de custo-efetividade dos medicamentos dispensados pela SES-RS para tratamento de TD sob a perspectiva do SUS.

Material e métodos:

A análise de custo-efetividade de antidepressivos para o tratamento de TD no Rio Grande do Sul, Brasil, utilizou a metodologia para avaliação farmacoeconômica sugerida pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde publicada pelo Ministério da Saúde⁹ e o estudo foi reportado conforme os padrões do documento *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)*¹⁰.

População

A população analisada incluiu os usuários de antidepressivos portadores de TD que recebem citalopram, duloxetina, escitalopram, paroxetina, sertralina e venlafaxina por meio da SES-RS. A população foi restrita a pacientes adultos (maiores de 18 anos de idade) e não houve restrição em relação ao sexo e severidade do TD. Este grupo foi selecionado por terem garantidos esses medicamentos para o tratamento do TD por meio de processos judiciais, sem passar por protocolos que auxiliem na orientação da escolha do medicamento. Os dados referentes a esta população foram fornecidos pela SES-RS, utilizando como referência o ano de 2019.

Contexto e local

Os usuários eram pacientes ambulatoriais, em uso de antidepressivos, residentes no estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

Perspectiva do estudo

A análise foi realizada sob a perspectiva do SUS, contemplando os custos diretos, considerando a SES-RS como pagador dos gastos com medicamentos e a União como pagador dos custos médico-hospitalares.

Tecnologias avaliadas

Os medicamentos avaliados foram os disponibilizados pela SES-RS para tratamento de TD, a saber: citalopram, escitalopram, paroxetina, duloxetina e venlafaxina; o medicamento comparador foi a sertralina, todos utilizados por via oral. A sertralina foi escolhida como comparador por fazer parte do protocolo de medicamentos especiais para patologias de alta prevalência no estado e que a SES-RS fornece aos usuários mediante solicitação administrativa.

Horizonte temporal

Considerou-se o uso dos medicamentos em doses terapêuticas por pelo menos 4 semanas, conforme recomendação da diretriz brasileira para tratamento do TD¹¹. O horizonte temporal utilizado foi de 12 meses, a fim de garantir um período suficiente para a remissão e evitar recaída^{12,13}; e também devido à escassez de dados de longo prazo.

Taxa de desconto

Não foi utilizada taxa de desconto pelo horizonte de tempo ser de 12 meses.

Desfechos de saúde avaliados

O desfecho utilizado foi a remissão da depressão, definida por um resultado ≤ 7 na escala de Hamilton para Depressão (HAMD)¹⁴ ou ≤ 12 na escala classificação de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS)¹⁵. Foram utilizados dados secundários oriundos de ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas contemplando a comparação de pelo menos dois fármacos antidepressivos como monoterapia em pacientes adultos. Foi decidido pela utilização deste desfecho devido à dificuldade ou indisponibilidade de acessar dados para desfechos “duros” como por exemplo hospitalização, ideação suicida ou tentativa de suicídio.

Os estudos utilizados para extração de dados de efetividade foram selecionados por meio de buscas na literatura nas bases Pubmed, PsychInfo, Scielo, e Google Scholar. Foram utilizados termos de referência para a realização da busca nestas bases, tais como: *depression, depressive disorder, major depressive disorder, remission, efficacy, cost-effectiveness, pharmacoeconomics, antidepressants, citalopram, escitalopram, paroxetine, duloxetine, venlafaxine, sertraline, SNRI, SSRI*. A partir da leitura dos estudos encontrados estes foram selecionados para a extração de dados conforme se enquadrassem da forma mais próxima ao desenho desta análise, como por exemplo: os participantes deveriam ter diagnóstico de TD, duração do acompanhamento de pelo menos 12 meses, ser realizado em contexto ambulatorial.

Estimativa de recursos despendidos e custos

Foram considerados como custos primários os custos diretos médicos do tratamento da depressão, segundo a perspectiva da SES-RS. Para a estimativa dos custos foram observadas as etapas de identificação dos custos relevantes à avaliação, quantificação dos recursos usados e valoração dos recursos ¹⁶. O método de microcusteio foi empregado para possibilitar a identificação do custo individual por paciente ⁹. O que possibilitou a realização deste método foi a consulta ao Sistema de Administração de Medicamentos (AME), por meio do qual foram obtidos os registros dos serviços específicos utilizados, a fim de atribuir o custo real a cada um deles. O AME é um sistema informatizado da SES/RS que permite cadastrar os tratamentos administrativos e judiciais demandados do Estado e administrar os processos de programação, aquisição, armazenamento, distribuição e dispensação pelos diversos setores da SES/RS em todo o Estado. Os custos foram então obtidos multiplicando-se a quantidade de unidades consumidas de medicamento pelo preço unitário. As informações foram coletadas retrospectivamente, por meio dos relatórios do sistema AME, que fornecem a data da utilização pelo paciente.

O DataSUS¹⁷ forneceu os dados para a estimação do custo direto médico de pessoal. O dado foi acessado por meio da consulta ao site: *sigtap.datasus.gov.br*, no qual foi realizada a busca pelo procedimento de código 03.01.01.007-2, referente a ‘consulta médica em atenção especializada’. O custo final por paciente foi obtido por meio da alimentação de planilha eletrônica no programa Excel, na qual foi estimado o custo dos medicamentos por período e a frequência de atendimentos de cada usuário.

Unidade monetária e data

Por tratar-se de avaliação econômica de interesse do país, a análise foi realizada utilizando os valores expressos em Reais (R\$), em 2019.

Escolha do modelo

O modelo utilizado foi a árvore de decisão com 9 braços (Figura 1) adaptada do estudo de Khoo et al. 2015 ¹⁸. Trata-se de um modelo mais simples e mais atual. Este modelo foi desenvolvido para simular o tratamento de pacientes com transtorno

depressivo maior para a população de Singapura. Foram realizadas pequenas adaptações no modelo para o cenário das Diretrizes Brasileiras para o Tratamento da Depressão ¹¹, incluindo: escolha por aumento de dose do medicamento em caso de falha; escolha por outro medicamento, de preferência de outra classe farmacológica; horizonte temporal de 12 meses.

Pressupostos do modelo

Foi utilizada a diretriz para tratamento de depressão da Associação Médica Brasileira ¹¹ para a criação do modelo. Foi imputada uma chance de 50% de escolha entre o medicamento sertralina ou outro medicamento do estudo para dar início ao tratamento antidepressivo, sendo ajustado até a dose terapêutica até a quarta semana após o início do tratamento. Pacientes que atingiram a remissão com o tratamento inicial permanecerem em tratamento até a fase de manutenção, com 12 meses de tratamento. Nos casos em que o paciente não respondeu ao tratamento farmacológico nas primeiras 4 semanas de uso, ou respondeu parcialmente nas 6 primeiras semanas de tratamento, foram possíveis duas alternativas: ou aumento de dose do medicamento em uso ou troca por outro medicamento de diferente classe farmacológica após atingir a dose máxima do medicamento inicialmente prescrito¹⁹. Para as doses estipuladas como faixa terapêutica mínima e máxima foram utilizados os valores sugeridos pela CANMAT²⁰. Na fase de continuação, após 4 meses de tratamento, poderia ter ocorrido uma recaída, e a mesma conduta terapêutica da fase aguda foi seguida.

Além da consulta inicial para diagnóstico do transtorno e seleção de tratamento, foram contabilizadas reconsultas a cada 2 semanas durante a fase aguda do tratamento, imputado em 4 consultas para 8 semanas. Também foram consideradas mais duas consultas para os pacientes que não estavam em remissão e que necessitaram realizar mudança terapêutica.

Análise dos dados

Para os dados da população do estudo e dos custos de cada medicamento foi utilizada análise descritiva. As taxas de remissão dos medicamentos utilizados em cada

fase do tratamento e as probabilidades de mudança terapêutica e aumento de dose foram incluídas na árvore de decisão de maneira que pudessem ser multiplicadas formando uma matriz de probabilidades. Os custos esperados de cada medicamento foram obtidos através do resultado da soma dos valores encontrados para cada braço pela multiplicação da probabilidade pelo valor do custo. Os resultados para a remissão esperada de cada medicamento foram obtidos pela soma dos valores dos braços com remissão. A árvore de decisão e a matriz de probabilidades foram construídas utilizando o software Excel.

A análise de razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi realizada para todos os medicamentos analisados no estudo, utilizando a razão entre a diferença dos custos e dos desfechos em saúde dos medicamentos em análise que foram comparados a sertralina. Foi realizada a análise de sensibilidade probabilística para avaliar a robustez da análise econômica. Esta análise considera todos os parâmetros do modelo de uma única vez ²¹, a fim de construir o melhor e o pior cenário. Para complementar, foi realizada também a análise univariada pelo diagrama de Tornado, no qual cada parâmetro foi avaliado por vez, possibilitando a identificação dos parâmetros mais críticos do modelo. Os dados para a análise de RCEI, análise de sensibilidade probabilística e análise univariada foram analisados por meio do pacote “Dampack” do software R ²².

Resultados:

Os dados da população usuária dos medicamentos estudados e seus custos são apresentados na tabela 1. Segundo os relatórios do sistema AME o número de usuários atendidos pela SES-RS utilizando os antidepressivos do presente estudo é de 23.561 pessoas, totalizando 7.831.713 unidades de medicamentos dispensados e representando um custo de R\$ 2.129.286,13 durante o ano de 2019. Os usuários de sertralina representam a maior parte de solicitações, com 15.214 solicitantes e 5.707.850 unidades dispensadas. O medicamento com menor número de solicitantes foi a paroxetina, com 798 usuários atendidos, totalizando 266.579 unidades dispensadas.

Os parâmetros utilizados no modelo, assim como seus valores e referências, estão descritos na tabela 2. Os custos dos medicamentos analisados foram apresentados com valores referentes ao custo individual e ao custo anual do tratamento. O citalopram é o

medicamento com menor custo anual (R\$ 33,48), seguido da sertralina (R\$ 41,04), escitalopram (R\$ 54,00) e paroxetina (R\$ 75,24). A venlafaxina apresentou valor intermediário (R\$ 172,44). A duloxetina representou o medicamento com maior custo anual (R\$ 730,80), com grande diferença para os demais. Os custos médicos referentes as consultas tanto iniciais quanto de acompanhamento e mudança de tratamento têm o mesmo valor unitário, variando o valor conforme o número de consultas necessárias para cada manejo.

Constam também na tabela 2 as taxas de remissão de cada medicamento analisado nas fases aguda, de continuação e de aumento de dose. Para a remissão em fase aguda o melhor resultado analisando individualmente foi encontrado com a duloxetina (42,7%) e o pior resultado com a venlafaxina (13,1%). Escitalopram foi o medicamento com a maior taxa de remissão em fase de continuação do tratamento, com 62,1%, e a venlafaxina apresentou a menor taxa de remissão em fase de continuação do tratamento (35,5%). Em relação a remissão nos casos em que houve aumento de dose do medicamento, a venlafaxina apresentou uma taxa de 59%, e o menor resultado foi encontrado com citalopram e sertralina, ambos com taxa de 29%.

A tabela 3 apresenta as probabilidades encontradas em cada braço do tratamento para cada estratégia analisada. Para o braço 1 a maior probabilidade de sucesso com a manutenção da remissão na fase de continuação foi obtida com escitalopram (21,1%), seguido da sertralina (17,85%) e duloxetina (17,21%). A paroxetina apresentou valor intermediário de 13,09%, e os piores resultados foram encontrados com venlafaxina (4,65%) e citalopram (4,8%).

Comparando os medicamentos analisados à sertralina, foi possível perceber que o escitalopram apresentou a melhor RCEI (tabela 4), com valor de R\$ -141,02 por remissão e a duloxetina a pior RCEI, com valor de R\$ 11.256,18 por remissão. O citalopram foi considerado uma estratégia dominada, pois a efetividade apresentada foi inferior e o custo superior ao valor encontrado para o comparador.

Foi realizada a análise para verificar o limiar de disposição a pagar em relação ao custo-efetividade de cada medicamento (figura 2). Para o limiar de disposição a pagar foi

estipulado o valor de R\$ 41,00 por paciente/ano, valor pago pela sertralina que já está incorporada na lista de medicamentos da SES-RS. O escitalopram apresenta-se como a melhor opção custo-efetiva, com valores que variam de R\$ 200 até R\$ 800,00. Os demais medicamentos demonstram-se inferiores ao escitalopram nessa relação de limiar de disposição a pagar.

Na análise de sensibilidade probabilística (figura 3) percebe-se pela distribuição da nuvem ao redor da venlafaxina que seus custos e efeitos são igualmente incertos. Citalopram, sertralina, escitalopram e paroxetina demonstraram que a variação de seus resultados é maior que as estimativas de seus custos. A duloxetina, representada por uma elipse vertical bem extensa, demonstrou que seus efeitos são mais certos do que os seus custos.

A análise de sensibilidade univariada está representada pela figura 4. Observa-se que independentemente do parâmetro avaliado o escitalopram seguiu comportando-se como a estratégia com o melhor desfecho, seguido pela paroxetina. Os demais medicamentos situam-se logo após, alternando suas posições conforme o parâmetro mas mantendo um padrão. O citalopram apresenta-se novamente como a pior estratégia em todos os parâmetros. O gráfico de tornado complementa a análise anterior (Figura 6) apresentando os parâmetros mais críticos para a análise, foram eles: a probabilidade de remissão na fase de continuação com escitalopram, a probabilidade de troca de medicamento, custos médicos em que houve remissão com mudança de tratamento, custos médicos em que houve remissão com tratamento inicial, a probabilidade de remissão na fase aguda com aumento de dose de citalopram e o custo do escitalopram.

Discussão:

A análise farmacoeconômica realizada propõe que o medicamento escitalopram apresentou-se como o antidepressivo com melhor custo-efetividade entre os medicamentos analisados para o tratamento do TD no cenário da SES-RS. O medicamento citalopram foi considerado uma tecnologia superada.

No Brasil, apenas um estudo havia avaliado custo-efetividade de classes de antidepressivos para o tratamento do transtorno depressivo maior sob o ponto de vista do Ministério da Saúde, o qual demonstrou que a classe de antidepressivos de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN) era a mais custo-efetiva em relação aos antidepressivos tricíclicos (TCA) e aos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)¹⁹. Diferente do resultado encontrado por Machado et. al (2007)¹⁹, no presente estudo, duloxetine e venlafaxina, que pertencem a classe dos ISRSN, não foram os medicamentos que apresentaram as melhores relações de custo-efetividade, mas sim o escitalopram, medicamento da classe dos ISRS; cabe destacar que as taxas de remissão clínica e não taxas de resposta clínica foram usadas em ambos como medida de desfecho.

O escitalopram é um medicamento bastante investigado em análises farmacoeconômicas e os resultados encontrados assemelham-se com os resultados encontrados na nossa análise. Conforme revisão sistemática que analisou metodologias utilizadas em análises farmacoeconômicas no tratamento do transtorno depressivo maior, o escitalopram esteve presente em 15 estudos e a venlafaxina em 21 estudos dentre os 37 selecionados²³. Dentre os 15 estudos que utilizaram escitalopram como comparador, nove estudos tratavam-se de análise de custo-efetividade e nestes o escitalopram dominou as demais estratégias a que foi comparado, sendo apresentado como custo-efetivo em um estudo e com custo-efetividade similar a venlafaxina em dois estudos, utilizando o modelo de árvore de decisão. Os mesmos nove estudos tinham como horizonte temporal 6 meses e utilizavam como definição de efetividade a remissão de sintomas. Os locais de realização do estudo dividiram-se em sete países europeus e dois países asiáticos²³.

Nossos resultados são similares aos achados de estudo realizado na Itália, em que foi avaliada a custo-efetividade do escitalopram comparado a paroxetina, sertralina e citalopram. Nesse estudo, foi encontrada melhor relação custo-efetividade com escitalopram e o citalopram foi considerada uma estratégia dominada em relação ao comparador²⁴.

No estudo de Khoo et al (2015)¹⁸, que avaliou dez antidepressivos de nova geração para o cenário do sistema de saúde de Singapura para um período de 6 meses de

tratamento, a duloxetina demonstrou a maior magnitude de mudança em escores da escala HAMD e foi menos tolerada, agomelatina, escitalopram e sertralina foram mais bem tolerados, e a mirtazapina foi o medicamento da análise com a melhor custo-efetividade.

A tolerabilidade do medicamento é um fator importante na adesão do paciente ao tratamento, principalmente em tratamento de curso longo como o TD, não tendo sido considerada em nossa análise. Ainda assim, revisão sistemática²⁵ que avaliou eficácia e tolerabilidade de 21 antidepressivos mostrou que o escitalopram, o citalopram e a sertralina, constavam entre os seis antidepressivos com melhor tolerabilidade, já duloxetina e venlafaxina dentre os sete antidepressivos que apresentaram pior aceitação. Portanto, esses dados favorecem a escolha pelo escitalopram, com resultado de melhor custo-efetividade, e pela sertralina que já é disponibilizada pela SES-RS, uma vez que estes estão entre os medicamentos com melhor tolerabilidade segundo dados da literatura.

O Brasil propõe que o limiar de disposição a pagar seja o valor de um Produto Interno Bruto (PIB) per capita (40 mil reais) por QALY²⁶, já a recomendação sugerida pela Organização Mundial de Saúde²⁷ sugere o uso do valor do triplo do produto interno bruto per capita do país como referência e não se ajusta muito bem a realidade. Como no nosso estudo não utilizamos QALY ponderamos que um limiar de disposição a pagar que considerasse o valor que a SES-RS já vem pagando pela sertralina poderia ser uma referência. Para o ano de 2019 o valor pago pela sertralina por paciente foi de R\$41,04, e é possível observar que a partir desse valor o medicamentos com melhor probabilidade de custo-efetividade é o escitalopram. Levando em conta que este valor pode ser considerado um valor baixo a ser investido para um benefício importante na recuperação de um paciente com TD, seria aconselhada a inclusão do escitalopram em um futuro protocolo da SES-RS para o tratamento do TD.

Dentre as limitações do estudo, uma delas pode ser considerada a escolha por um modelo de análise que utilizou árvore de decisão, e não o modelo de Markov, que seria o mais aconselhado para doenças de curso crônico. No entanto, a escassez de dados de longo prazo acaba por gerar uma tendência a escolha pelo modelo de árvore de decisão, como visto em estudo que revisou as metodologias utilizadas para avaliação farmacoeconômica em transtorno depressivo maior; nessa revisão, foi identificado que,

dos 37 estudos selecionados, 28 estudos utilizaram árvore de decisão ²³. Isto posto, escolheu-se utilizar um horizonte temporal de 12 meses a fim de tentar abranger as fases do tratamento depressivo que compreendem as fases aguda (6 a 12 semanas), de continuação (4 a 9 meses) e manutenção (1 ano ou mais) ²⁸.

Além da limitação acima, outra insuficiência do modelo seria a ausência de análise sobre tolerabilidade, em que fosse considerada a desistência do uso do antidepressivo devido a efeitos adversos importantes, em virtude da indisponibilidade de dados suficientes para todos os medicamentos incluídos na presente análise. Com exceção dos dados relativos aos custos, toda a pesquisa se embasou em dados da literatura e revisões já publicadas utilizando dados de eficácia, não sendo realizada com dados primários da população brasileira, a partir de estudos provenientes de outros países com diferenças para a realidade brasileira.

Foi escolhida a sertralina como comparador e não outro antidepressivo disponível na atenção básica, como fluoxetina ou amitriptilina, devido a indisponibilidade de dados pelos serviços de saúde que dispensam estes medicamentos. Outro motivo que levou a escolha pela sertralina como comparador deve-se ao fato de que este medicamento já vem sendo adquirido e dispensado através de processo administrativo pela SES-RS. Além disso, este estudo faz parte do projeto “Avaliação da eficácia, segurança e custos associados a medicamentos fornecidos por via administrativa ou judicial pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS)”, dentro do Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS) e tem como finalidade auxiliar na decisão dos gestores da esfera estadual pela inclusão ou exclusão de outras opções terapêuticas para sua população.

Em relação às potencialidades do estudo, podemos citar a escolha de utilização de desfecho com dados de remissão clínica, que refletem de forma mais fiel a realidade do tratamento do TD; a escolha pelo horizonte temporal de 12 meses; a avaliação dos medicamentos de forma individual e não por classes farmacológicas. Ainda que o estudo se limite a uma questão de saúde de nível estadual, os dados levantados são relevantes devido à escassez de estudos farmacoeconômicos que abordem o tratamento farmacológico para o TD no país. Pode-se dizer que este estudo seria o primeiro a trazer uma análise de custo-efetividade de medicamentos dispensados para o tratamento do TD

pela SES-RS, fornecendo dados importantes para os gestores conduzirem protocolos que abordem o tema.

Conclusão:

Podemos concluir que a análise farmacoeconômica realizada sob a perspectiva do SUS para a SES-RS considerou o medicamento escitalopram a melhor estratégia custo-efetiva. O medicamento citalopram foi considerado uma estratégia dominada em relação aos demais medicamentos analisados. Com os dados gerados por este estudo será possível contribuir para a elaboração de políticas públicas no cuidado de pacientes com TD no Rio Grande do Sul, inclusive pela reavaliação e/ou criação de processos e protocolos de tratamento de TD pela SES-RS, ampliando e qualificando a assistência, tão fundamental para estes pacientes que têm no tratamento farmacológico sua primeira opção de tratamento.

A pesquisa foi financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e também pelo Decit/SCTIE/MS, CNPq, SES-RS e FAPERGS através do Programa Pesquisa para o SUS com o projeto: “Avaliação da eficácia, segurança e custos associados a medicamentos fornecidos por via administrativa ou judicial pela Secretaria Estadual de Saúde do Rio Grande do Sul (SES/RS)”.

As autoras declaram não haver conflitos de interesse.

Figuras e tabelas

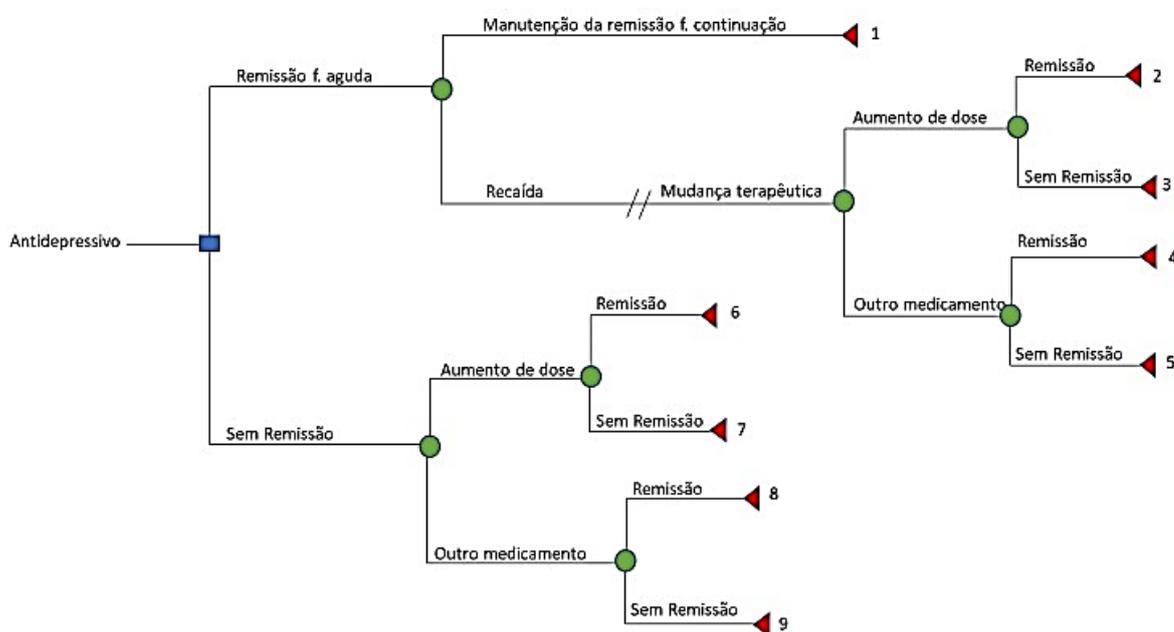


Figura 1. Árvore de decisão adaptada de Khoo et al. 2015. A árvore de decisão avaliou sete medicamentos para o tratamento de TD num horizonte temporal de 12 meses. Quando o tratamento inicial falhou (sem remissão ou recaída), os pacientes passavam para um tratamento de segunda linha, que poderia ser um aumento de dose do mesmo medicamento ou troca por outro medicamento.

Tabela 1. Medicamentos e usuários atendidos pela SES-RS durante o ano de 2019.

Medicamento	Usuários atendidos	Total dispensadas	unidades	Valor total (R\$)
Citalopram	1.215	377.603		35.117,079
Duloxetina	3.337	703.350		1.142.715,42
Escitalopram	1.909	482.213		103.121,64
Paroxetina	798	266.579		56.754,57
Sertralina	15.214	5.707.850		650.694,90
Venlafaxina	1.088	294.118		140.882,52
Total	23.561	7.831.713		2.129.286,13

Tabela 2. Parâmetros do modelo

Parâmetros			Valor		Fonte
Custos medicamentos	Dose por comprimido	Faixa terapêutica ²⁰	Valor unitário	Valor 12 meses	
citalopram	20mg	20 – 40mg	R\$ 0,093	R\$ 33,48	AME-SES/RS
duloxetina	60mg	60mg	R\$ 2,03	R\$ 730,8	
escitalopram	10mg	10 - 20mg	R\$ 0,15	R\$ 54,00	
paroxetina	20mg	20 - 50mg	R\$ 0,209	R\$75,24	
sertralina	50mg	50 - 200mg	R\$ 0,114	R\$ 41,04	
venlafaxina	75mg	75 - 225mg	R\$ 0,479	R\$172,44	
Custos médicos					DataSUS
Consulta médica inicial			R\$ 10,00		
Consultas acompanhamento fase aguda			R\$ 40,00		
Consultas mudança de terapia			R\$ 20,00		
Taxas de remissão				%	
citalopram					
			remissão da fase aguda	21%	Lewis 2019 ²⁹
			remissão da fase continuação	51%	Lewis 2019 ²⁹
			remissão aumento de dose	29%	Licht 2002 ³⁰
duloxetina					
			remissão da fase aguda	42,7%	Schueler 2011 ³¹
			remissão da fase continuação	40,3%	Thase 2007 ³²
			remissão aumento de dose	43,6%	Thase 2007 ³²
escitalopram					

	remissão da fase aguda	34%	Montgomery 2006 ³³
	remissão da fase continuação	62,1%	Montgomery 2006 ³³
	remissão aumento de dose	47%	Montgomery 2006 ³³
paroxetina			
	remissão da fase aguda	34,9%	Nemeroff 2008 ³⁴
	remissão da fase continuação	45,7%	Nemeroff 2008 ³⁴
	remissão aumento de dose	53%	Ielmini 2018 ³⁵
sertralina			
	remissão da fase aguda	35%	Lewis 2019 ²⁹
	remissão da fase continuação	51%	Lewis 2019 ²⁹
	remissão aumento de dose	29%	Licht 2002 ³⁰
venlafaxina			
	remissão da fase aguda	13,1%	Thase 2011 ³⁶
	remissão da fase continuação	35,5%	Thase 2011 ³⁶
	remissão aumento de dose	59%	Watanabe 2017 ³⁷
Probabilidades			
	troca de medicamento	50,5%	Rush 2006 II ³⁸
	remissão troca de medicamento	30,6%	Rush 2006 ³⁹

Tabela 3. Probabilidades de decisão

Braço	Desfecho	Sertralina	Citalopram	Venlafaxina	Duloxetina	Escitalopram	Paroxetina
1	manutenção da remissão da fase continuação	0,1785	0,0048	0,0465	0,1721	0,2111	0,1309
2	remissão com aumento de dose após recaída	0,0246	0,0014	0,0247	0,0550	0,0317	0,0572
3	sem remissão com aumento dose após recaída	0,0603	0,0057	0,0171	0,0712	0,0358	0,0507
4	remissão com outro medicamento após recaída	0,0265	0,0022	0,0131	0,0394	0,0266	0,0337
5	sem remissão com outro medicamento após recaída	0,0601	0,0050	0,0296	0,0893	0,0348	0,0764
6	remissão com aumento de dose após falha tratamento inicial	0,0933	0,0937	0,2538	0,1237	0,1535	0,1708
7	sem remissão com aumento de dose após falha tratamento inicial	0,2284	0,3919	0,1764	0,1600	0,1732	0,1515
8	remissão com outro medicamento após falha tratamento inicial	0,1004	0,1516	0,1343	0,0885	0,1443	0,1006

9	sem remissão com outro medicamento após falha tratamento inicial	0,2278	0,3438	0,3046	0,2008	0,1890	0,2282
---	--	--------	--------	--------	--------	--------	--------

Tabela 4. Custo, efetividade e razão de custo efetividade incremental (RCEI)

Medicamento	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (Remissão)	Efetividade incremental	RCEI
sertralina	201,18		0,423		
escitalopram	180,88	-20,30	0,567	0,14	-141,02
citalopram	183,56	-17,61	0,252	-0,17	102,98
paroxetina	220,97	19,79	0,493	0,07	283,44
venlafaxina	342,88	141,71	0,472	0,05	2.895,24
duloxetina	823,96	622,78	0,479	0,06	11.256,18

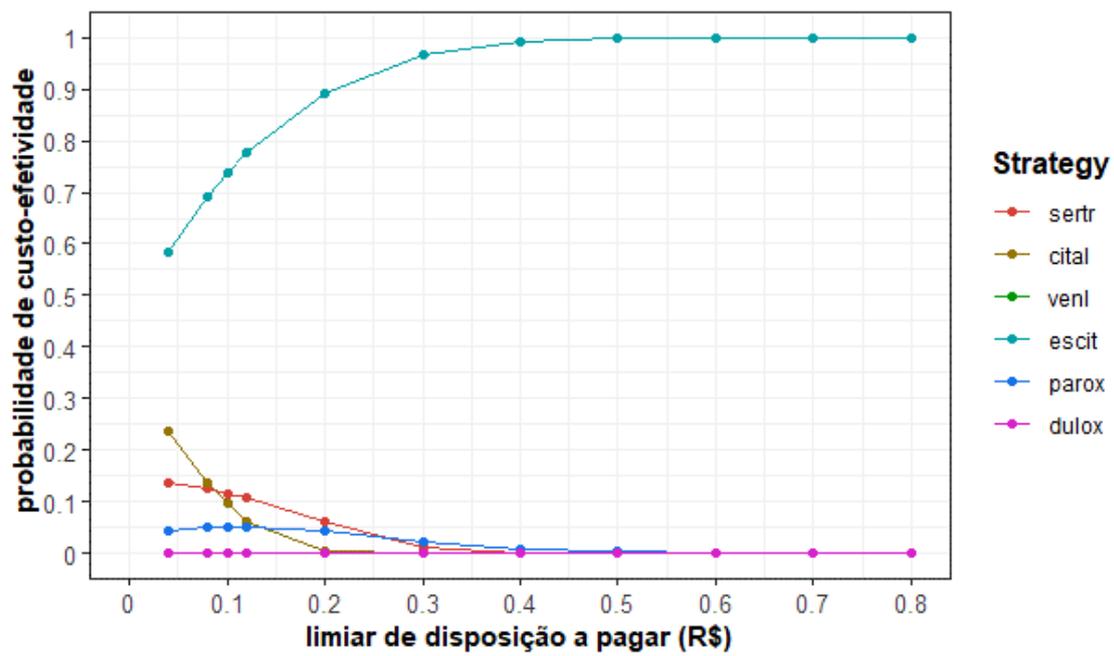


Figura 2. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

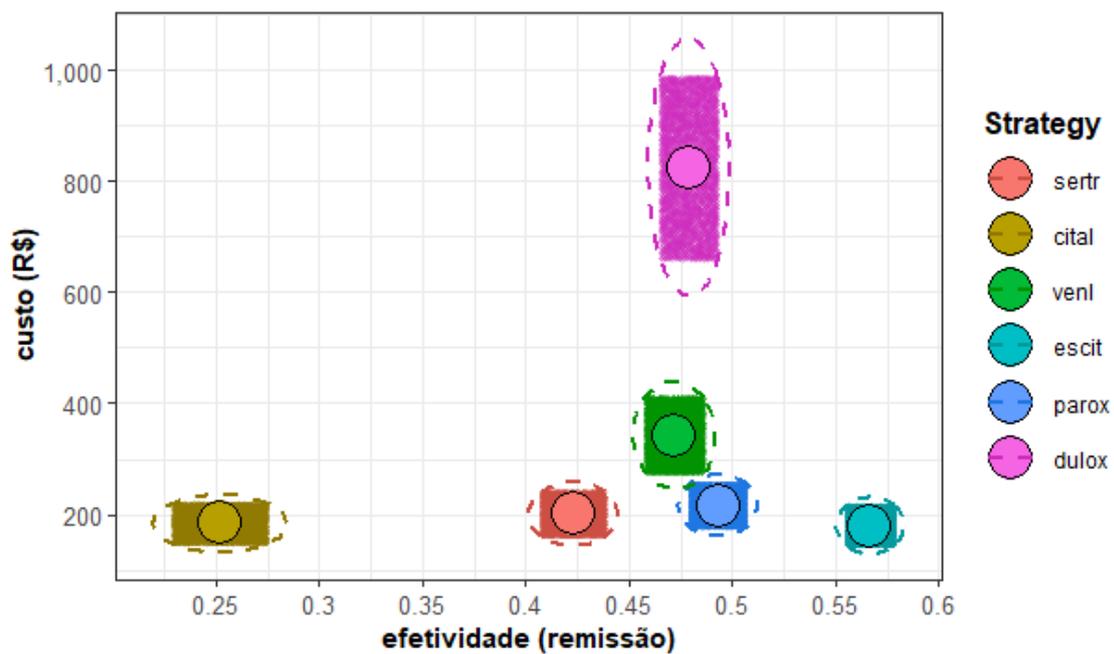


Figura 3. Gráfico da análise de sensibilidade probabilística.

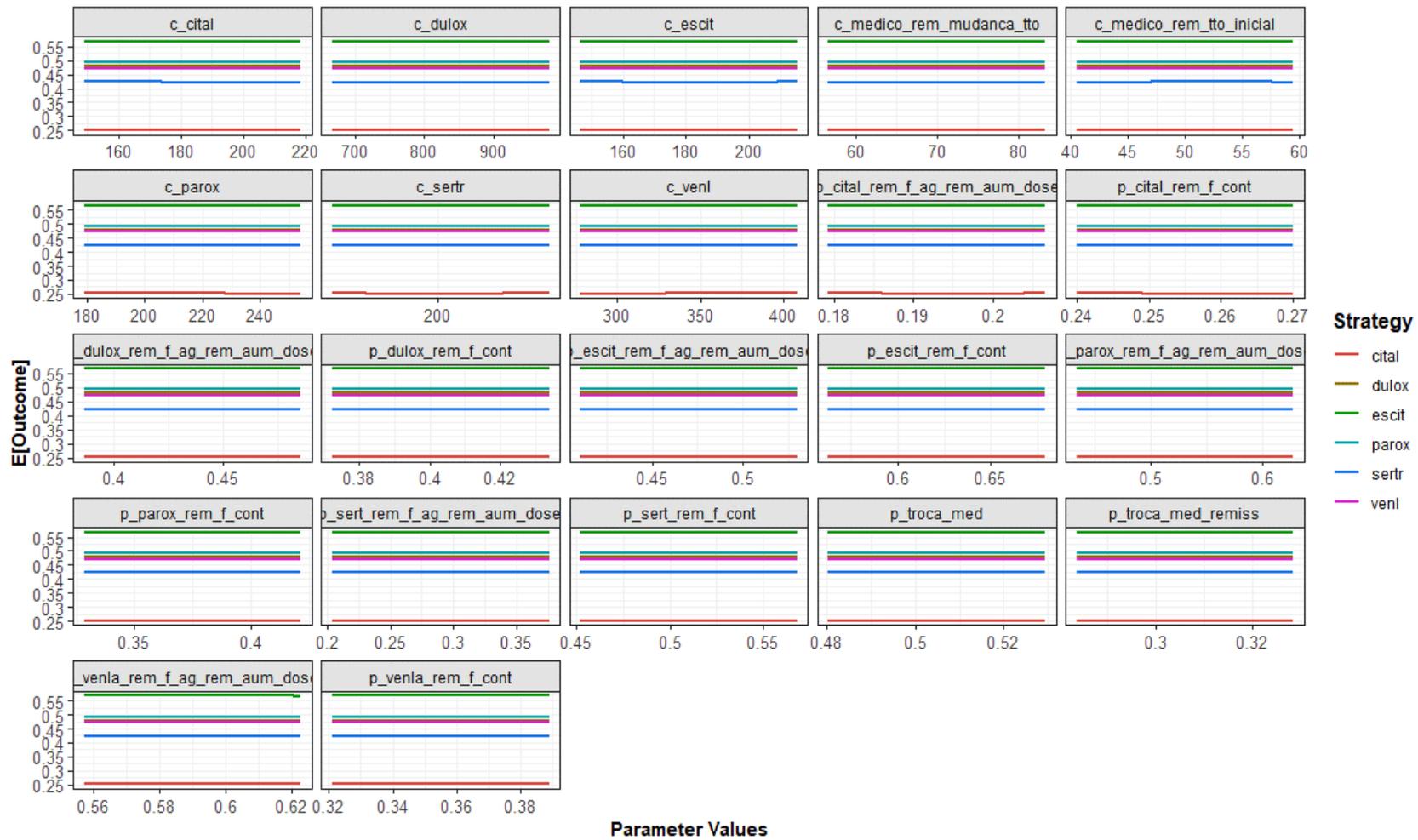


Figura 4. Análise de sensibilidade univariada.

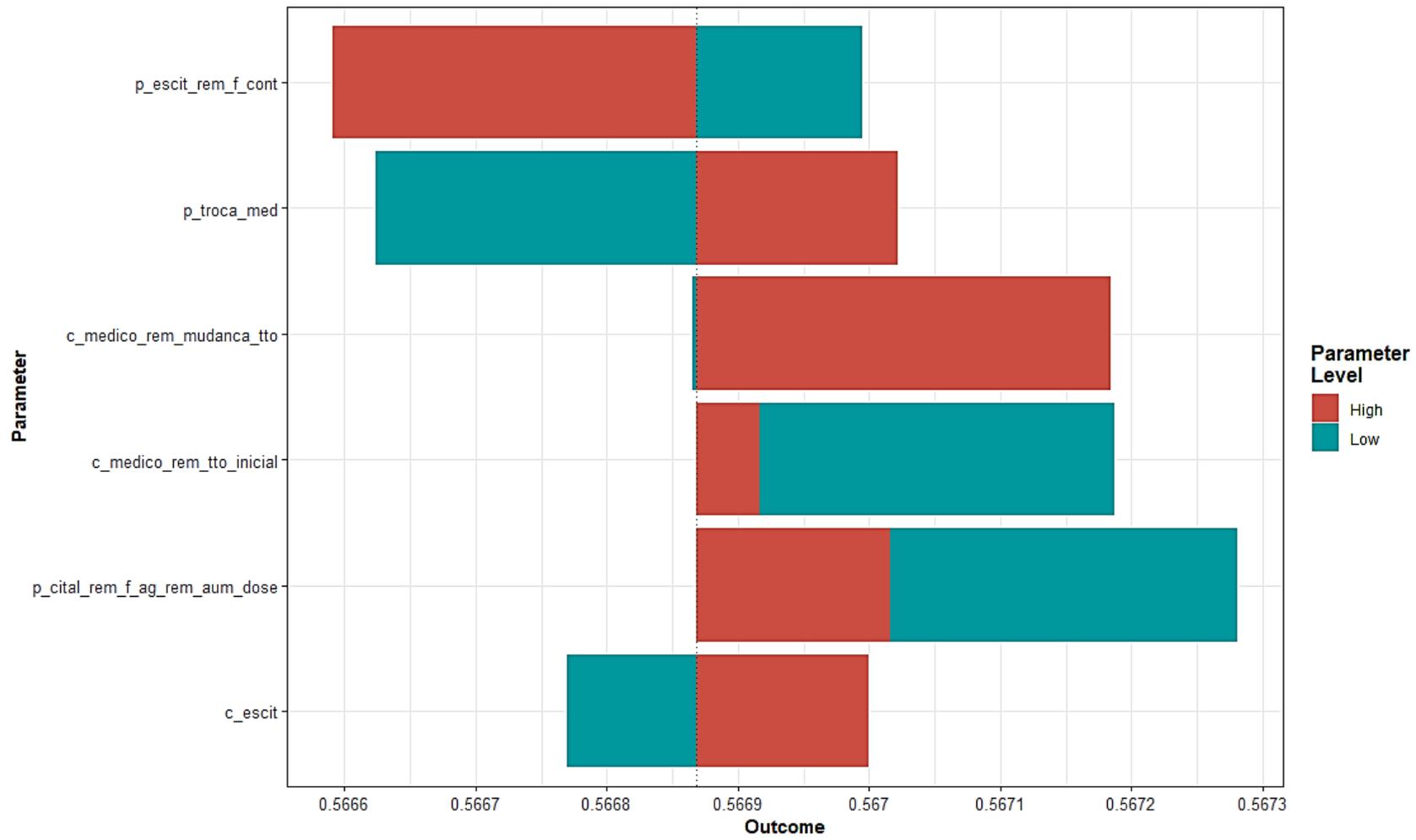


Figura 5. Diagrama de tornado

Referências:

1. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. novembro de 2018;392(10159):1789–858.
2. Lopes CS, Hellwig N, e Silva G de A, Menezes PR. Inequities in access to depression treatment: results of the Brazilian National Health Survey – PNS. *Int J Equity Health* [Internet]. dezembro de 2016 [citado 5 de junho de 2020];15(1). Disponível em: <http://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-016-0446-1>
3. Silva MT, Galvao TF, Martins SS, Pereira MG. Prevalence of depression morbidity among Brazilian adults: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Psiquiatr*. setembro de 2014;36(3):262–70.
4. Bonadiman CSC, Malta DC, de Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Popul Health Metr*. setembro de 2020;18(S1):6.
5. Murray CJL, Lopez AD, World Health Organization, World Bank, Harvard School of Public Health. *The Global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary / edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez*. 1996; Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41864>
6. Wang PS, Simon G, Kessler RC. The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res*. fevereiro de 2003;12(1):22–33.
7. 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. *The Lancet*. abril de 2018;391(10128):1357–66.
8. Ministério da Saúde. *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais Rename 2022* [Internet]. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos; 2022. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf
9. Brasil, organizador. *Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde*. 2a ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.

10. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. *Value Health*. março de 2013;16(2):e1–5.
11. Fleck MP, Berlim MT, Lafer B, Sougey EB, Porto JAD, Brasil MA, et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral) Revision of the guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression (Complete version). *Rev Bras Psiquiatr*. 2009;11.
12. Cleare A, Pariante C, Young A, Anderson I, Christmas D, Cowen P, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1º de maio de 2015;29(5):459–525.
13. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 3 de julho de 2017;21(3):166–76.
14. Hamilton M. A Rating Scale for Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960 23 56. 1960;23(56):7.
15. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry*. 2018/01/29 ed 1979;134(4):382–9.
16. Karen Rascati. Essentials of Pharmacoeconomics [Internet]. 2014 [citado 24 de abril de 2021]. Disponível em: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=nlebk&AN=1484384&site=eds-live>
17. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 22 de junho de 2022]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/procedimento/exibir/0301010072/07/2019>
18. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, et al. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs*. agosto de 2015;29(8):695–712.
19. Machado M, Iskedjian M, Ruiz IA, Einarson TR. The Economic Impact of Introducing Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitors into the Brazilian National Drug Formulary: Cost-Effectiveness and Budget-Impact Analyses. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(11):979–90.
20. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major

Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. setembro de 2016;61(9):540–60.

21. Riveros BS, Rosim M, Pedro GO, Lucchetta RC, Nita ME. Análise de custo-efetividade e a análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: Introdução à análise de sensibilidade probabilística (Parte I). :6.

22. Alarid-Escudero F, Knowlton G, Easterly C, Enns E. Dampack: Decision-Analytic Modeling Package [Internet]. 2021 [citado 14 de julho de 2022]. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=dampack>

23. Zimovetz EA, Wolowacz SE, Classi PM, Birt J. Methodologies used in cost-effectiveness models for evaluating treatments in major depressive disorder: a systematic review. *Cost Eff Resour Alloc*. 2012;10(1):1.

24. Mencacci C, Di Sciascio G, Katz P, Ripellino C. Cost-effectiveness evaluation of escitalopram in major depressive disorder in Italy. *Clin Outcomes Res CEOR*. 2013/02/07 ed 2013;5:87–99.

25. 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. *The Lancet*. abril de 2018;391(10128):1357–66.

26. Ministério da Saúde. Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde [Internet]. *Com. Nac. Inc. Tecnol. No Sist. Único Saúde - CONITEC*. 2022 [citado 15 de dezembro de 2022]. Recuperado de: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>.

27. Edejer TTT, World Health Organization, organizadores. *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. Geneva: World Health Organization; 2003. 312 p.

28. Bakish D. New Standard of Depression Treatment: Remission and Full Recovery. *J Clin Psychiatry*. :5.

29. Lewis G, Duffy L, Ades A, Amos R, Araya R, Brabyn S, et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Psychiatry*. novembro de 2019;6(11):903–14.

30. Licht R, Qvitzau S. Treatment strategies in patients with major depression not responding to first-line sertraline treatment. *Psychopharmacology (Berl)*. 1º de maio de 2002;161(2):143–51.

31. Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, Grouven U, Kromp M, Kerekes MF, et al. A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data: Duloxetine and venlafaxine in major depression. *Acta Psychiatr Scand.* abril de 2011;123(4):247–65.
32. Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, Swindle RW, Xu J, Detke MJ. Efficacy of Duloxetine and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Comparisons as Assessed by Remission Rates in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* dezembro de 2007;27(6):672–6.
33. Montgomery SA, Andersen HDA FASE Escitalopram versus venlafaxine XR in the treatment of depression: *Int Clin Psychopharmacol.* setembro de 2006;21(5):297–309.
34. Nemeroff CB, Entsuah R, Benattia I, Demitrack M, Sloan DM, Thase ME. Comprehensive Analysis of Remission (COMPARE) with Venlafaxine versus SSRIs. *Biol Psychiatry.* fevereiro de 2008;63(4):424–34.
35. Ielmini M, Poloni N, Caselli I, Bianchi L, Diurni M, Vender S, et al. Efficacy and Tolerability of Two Different Kinds of Titration of Paroxetine Hydrochloride Solution: an Observational Study. *Psychopharmacol Bull.* 13 de março de 2018;48(3):33–41.
36. Thase ME, Ninan PT, Musgnung JJ, Trivedi MH. Remission With Venlafaxine Extended Release or Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Depressed Patients: A Randomized, Open-Label Study. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2011;13(1):PCC.10m00979.
37. Watanabe K, Thase ME, Kikuchi T, Tsuboi T, Asami Y, Pappadopulos E, et al. Long-term function and psychosocial outcomes with venlafaxine extended release 75–225 mg/day versus placebo in the PREVENT study: *Int Clin Psychopharmacol.* setembro de 2017;32(5):271–80.
38. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report. *Am J Psychiatry.* 2006;13.
39. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, et al. Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after Failure of SSRIs for Depression. *N Engl J Med.* 23 de março de 2006;354(12):1231–42.

9. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10. ANEXOS

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

ANEXO A

26/04/2021

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



PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

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

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

Citation

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

Review question

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

Searches

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

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

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

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

1/5

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

Types of study to be included

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

Condition or domain being studied

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

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

Participants/population

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

Intervention(s), exposure(s)

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

Comparator(s)/control

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

Context

No restriction will be performed for the type of setting.

Main outcome(s)

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

Additional outcome(s)

Secondary Outcomes:

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

Data extraction (selection and coding)

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

Risk of bias (quality) assessment

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

Strategy for data synthesis

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

Analysis of subgroups or subsets

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

Contact details for further information

Juliana do Amaral Carneiro Diel
juliana_acarneiro@hotmail.com

Organisational affiliation of the review

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Review team members and their organisational affiliations

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

26/04/2021

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

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

Type and method of review

Meta-analysis, Systematic review

Anticipated or actual start date

16 November 2018

Anticipated completion date

12 July 2019

Funding sources/sponsors

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

Conflicts of interest

Language

English

Country

Brazil

Stage of review

Review Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Depression; Depressive Disorder; Humans; Pregabalin; Psychotropic Drugs

Date of registration in PROSPERO

14 January 2019

Date of first submission

13 December 2018

Stage of review at time of this submission

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

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

4/5

Stage	Started	Completed
Data analysis	No	No

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

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

Versions

14 January 2019

PROSPERO

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

ANEXO B

Estratégias de busca

Medline:

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

Embase:

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

Cinahl:

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

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

Lilacs:

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

PsycInfo:

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

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

Web of Science:

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

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

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

#1 AND #2

Clinical Trials:

“depression AND pregabalin”

Google Scholar:

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

Tabela - Estudos Excluídos

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