UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Tratamento da Distímia:
uma análise econômica de medicamentos antidepressivos

Maria Lucia Orlandi Martins Pereira

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:
Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini

São Paulo
2004

DEDALUS - Acervo - CQ

30100010563

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

Pereira, Maria Lucia Orlandi Martins
P436t Tratamento da distímia : uma análise econômica de medicamentos
antidepressivos / Maria Lucia Orlandi Martins Pereira. -- São
Paulo, 2004.
88p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador: Zanini, Antonio Carlos

1. Medicamento : Utilização : Aspecto econômico e social
2. Depressão : Medicina I. T. II. Zanini, Antonio Carlos,
orientador.

615.2-3 CDD

Maria Lucia Orlandi Martins Pereira

Tratamento da Distímia:
uma análise econômica de medicamentos antidepressivos

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Prof. Dr. Antonio Carlos Zanini
Orientador/presidente

Niedina P. Romano Lieber
1º. examinador

Deiva Regina Picoli
2º examinador

São Paulo, 03/02 de 2005.

Agradecimentos

Agradeço a meus pais, Maria Lucia e Savério pela educação e valores, passados como exemplos de suas vidas baseadas na honestidade, simplicidade, compaixão e equilíbrio;

ao meu amado marido Luís Antônio, companheiro de vida, que sempre me incentivou, motivou a trilhar esse caminho, permitindo e dando suporte a todos os projetos por mim idealizados;

às minhas filhas Gabriela, Helena e Luisa, pela compreensão por certo grau de distanciamento e até mesmo alguma intolerância indevida, principalmente na fase final do desenvolvimento deste trabalho;

ao meu professor, orientador e amigo Dr. Antonio Carlos Zanini, cuja orientação, além da capacitação técnica, fez evoluir minha visão e minhas perspectivas com relação profissão farmacêutica;

ao amigo Marcelo Wadt, pela grande ajuda durante todo o trabalho, especialmente na confecção de figuras e tabelas;

à Funcional Card e ao seu Presidente Fábio João Hansen, pela cessão de informação diretamente relacionada com esta dissertação;

à Coordenação e aos membros da Comissão de Pós-Graduação do Departamento de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos, Área de Produção e Controle, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP;

aos funcionários da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP, Elizabeth Claro de Souza Paiva, Espírito Santo Oliveira, Elaine Midori Ychico e Jorge de Lima;

aos colegas do grupo de pós-graduandos orientados pelo Professor Zanini e do grupo de estudos Zanini-Oga, nos quais criei amizades sinceras fixadas em minha alma mais que qualquer conhecimento em minha mente;

e a todos os demais professores, amigos e pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho pudesse ter sido concretizado.

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA	7
2.1 Distímia	8
2.1.1 Histórico	8
2.1.2 Classificação e diagnóstico	11
2.1.3 Co-morbidade, prevalência e curso da doença	14
2.1.4 Tratamento da distímia	15
2.1.5 Fármacos utilizados no tratamento da distímia	20
2.2 Antidepressivos	24
2.2.1 Histórico dos antidepressivos	24
2.2.2 Mecanismo de ação	25
2.2.3 Classificação dos antidepressivos	29
2.2.3.1 Fármacos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)	29
2.2.3.2 Fármacos antidepressivos tricíclicos (ADTs)	31
2.2.3.3 Fármacos antidepressivos inibidores da recaptura de serotonina (ISSRs)	33
2.2.3.4 Fármacos antidepressivos de “nova geração” ou “atípicos” (ANG)	35
2.2.4 Uso racional de medicamentos	37
2.2.4.1 Principais tipos de análises farmacoeconômicas	40
2.2.4.2 Indicadores usados nas análises farmacoeconômicas	41
3. OBJETIVOS	44
4. MATERIAIS E MÉTODOS	45
4.1 Tipo de pesquisa	45
4.2 Definições e conceitos	45
4.2.1 Classe terapêutica	45
4.3 Instrumento de coleta de dados	46
4.3.1 Informação sobre medicamentos antidepressivos disponibilizados no mercado brasileiro	46
4.3.2 Preços dos medicamentos antidepressivos	47
4.3.3 Proporção de consumo de medicamentos antidepressivos por subclasse terapêutica no mercado varejista	47
4.3.4 Número necessário para tratar (NNT)	48
4.4 Organização da base de dados	49
4.4.1 Tabela de especialidades farmacêuticas	49
4.4.2 Tabela dos fármacos antidepressivos com respectivas DDD	49
4.4.3 Cálculo dos preços diários de tratamento das especialidades farmacêuticas de antidepressivo	50
4.4.4 Cálculo dos preços médios ponderados em DDD dos medicamentos antidepressivos no mercado brasileiro	51

4.4.5	Cálculo do consumo ponderados de DDD dos medicamentos antidepressivos no mercado brasileiro	51
4.4.6	Cálculo do preço de tratamento para obtenção de um sucesso clínico	52
4.5	Apresentação dos dados	52
4.6	Aspectos éticos	53
5.	RESULTADOS	54
5.1	Preços das DDD das especialidades farmacêuticas de antidepressivos do mercado varejista	54
5.2	Preços ponderados das DDD das especialidades farmacêuticas do mercado varejista	56
5.3	Proporção do consumo em quantidade de DDD das especialidades farmacêuticas de antidepressivos do mercado varejista	57
5.4	Preço do tratamento para obtenção de um sucesso clínico (NNT)	58
5.5	Variação de preços da DDD dos medicamentos antidepressivos	58
6.	DISCUSSÃO	60
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
8.	ANEXOS	75

Lista de Figuras

		Pagina
Figura 1	Preços médios da DDD por subclasses de medicamentos antidepressivos em 2001, 2002, 2003, 2004	55
Figura 2	Preços médios ponderados da DDD por subclasse de medicamentos antidepressivos em 2001, 2002, 2003, 2004	56
Figura 3	Proporção de DDD prescritas por subclasse de medicamentos antidepressivos – consumo em 2001, 2002, 2003, 2004	57
Figura 4	Preços médios simples e ponderados por subclasse terapêutica de medicamentos antidepressivos	58
Figura 5	Variação das médias dos preços simples aritméticos e ponderados por subclasse terapêutica de medicamentos antidepressivos	59

Lista de Tabelas

		Pagina
Tabela 1	Preços médios da DDD dos medicamentos antidepressivos PMC de junho de 2001, 2002, 2003, 2004	54
Tabela 2	Preços médios da DDD das subclasses de medicamentos antidepressivos PMC de junho de 2001, 2002, 2003, 2004	55
Tabela 3	Preços médios ponderados da DDD por subclasses de medicamentos antidepressivos de 2001, 2002, 2003	56
Tabela 4	Proporção da DDD prescritas por subclasse de medicamentos antidepressivos consumo de 2001,2002,2003	57
Tabela 5	Projeção do preço médio diário e mensal para obtenção de um sucesso clínico	58
Tabela 6	Variação anual dos preços médios simples da DDD entre 2001 e 2004	59
Tabela 7	Variação anual dos preços ponderados da DDD entre 2001 e 2003	59

GLOSSÁRIO DE SIGLAS

ABCFARMA	Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil
APC	American Psychiatric Association
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
ATC Index	Anatomical Therapeutic Chemical Index (relação com classificação e DDD dos fármacos)
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CID-10	Classificação Internacional de Doenças- décima edição
DDD	Dose Diária Definida
DEF	Dicionário de Especialidades Farmacêuticas
DSM - IV	Manual Diagnóstico e Estatístico
NMD	Norwegian Medicinal Depot
NNT	Número necessário para tratar
NNH	Número necessário para malefícios
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBM	Pharmacy Benefit Management
PMC	Preço máximo ao consumidor
SIM-HCFMUSP	Sistema de Informação de Medicamentos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Univ. de São Paulo
Sobravime	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
WHO	World Health Organization

RESUMO

O objetivo deste estudo foi realizar uma análise econômica dos fármacos antidepressivos aplicáveis no tratamento da distímia, objetivando o uso racional de fármacos. O debate a cerca da competição alegada aos novos fármacos antidepressivos (SSRI e atípicos) e os antigos, menos dispendiosos como TCAs e IMAOs têm implicações para a prática clínica e prescrições. Distímia é uma depressão de natureza crônica mas de menor severidade que a depressão maior. Vários tratamentos com diferentes fármacos têm sido propostos, mas em decorrência de muitas variáveis, não é possível até o presente momento determinar qual o tratamento de escolha. A conclusão foi que a escolha do fármaco deve ser realizada levando-se em conta características individuais, efeitos colaterais e custos.

ABSTRACT

The objective of this study was to do the economic analyses of antidepressant drugs support for the treatment of dysthymia for the rational use perspective of antidepressants drugs. The debate over the competing claims newer antidepressants drugs (SSRIs and atypical) and the older, cheaper TCAs and IMAOs has implications for clinical practice and prescribing expenditure. Dysthymia is a depressive disorder of chronic nature but of less severity than major depression. Many drug treatments have been proposed for the treatment of dysthymia, but with so many potential comparisons it is not possible at the present time to determine which is the treatment of choice. The conclusion was that the choice of drug must be made matching patient individual characteristics, side-effects and costs.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos antidepressivos são os medicamentos mais utilizados nas doenças de transtornos do humor, as quais fazem parte todas as formas de depressão. Os transtornos do humor constituem um problema crescente de saúde pública devido à elevada frequência, difícil diagnóstico e tratamento. Estas alterações podem incapacitar o indivíduo para o trabalho, comprometendo suas atividades diárias e colocando-o em risco de morte (WHO/OMS, 2004).

Para o ano 2020, depressão está projetada para alcançar o segundo lugar no *ranking* de *DALYs* (*Disability Adjusted Life Years*) calculada para todas as idades e ambos os sexos. *DALYs* representa os anos potencialmente perdidos devido a prematura mortalidade somados aos anos de vida produtiva perdidos com a doença. Esta é uma medida utilizada como instrumento para avaliação de qualidade de vida em análises econômicas (WHO/OMS, 2004).

O impacto social da depressão inclui tanto a incapacidade individual como o fardo da família que cuida do indivíduo deprimido. Os custos da assistência médica, tempo de trabalho perdido, e a diminuição da qualidade de vida associam-se de forma clara e consistente com transtornos depressivos (LIMA, M., 1999).

Estudos epidemiológicos mostram que a prevalência anual da depressão varia entre 3% e 11%. Em pacientes com cuidados primários de saúde este número encontra-se ao redor de 10%. Em pacientes internados por qualquer doença física a prevalência da depressão varia entre 22% e 33% (FLECK, M.P.A., 1996).

Uma vez diagnosticada a depressão, o tratamento nem sempre é realizado de maneira eficaz, levando a altas taxas de insucesso devido a dosagens inadequadas e tempo de tratamento inferior ao requerido (ERESHEFSKY, L. *et al*, 2001).

Em um estudo realizado pela *Rand Corporation*, (Instituição norte-americana de pesquisa e desenvolvimento), foi encontrado que dos pacientes com sintomas para diagnóstico de depressão, 23% estavam

tomando medicamentos antidepressivos, mas somente 14% deste total estavam recebendo a dose correta da medicação (ERESHEFSKY, L. *et al*, 2001).

O diagnóstico e o tratamento da depressão de forma incorreta contribuem para o impacto econômico desta doença, o qual têm sido estimados em torno de 44 bilhões anualmente nos EUA. Este valor é encontrado somando-se os custos tangíveis de sua ocorrência, aos custos intangíveis, como diminuição de qualidade de vida, diminuição de expectativa de sobrevida, absenteísmo laborativo e o inevitável envolvimento familiar. Apesar do progressivo aumento das técnicas de diagnóstico, as perturbações do humor, ficam em sua maioria mal identificadas, pois, os clínicos gerais não estão treinados para detectá-las e aplicar técnicas sistemáticas adequadas de tratamento psicológico (CORDAS,T.; NARDI,A.; MORENO,R., 2002).

No caso da criança e adolescente o problema é ainda maior, pois os transtornos depressivos de início precoce interferem significativamente nos relacionamentos familiar, acadêmico e social, interferindo bastante no desenvolvimento da criança. A presença desses sintomas durante a adolescência implica um risco aumentado de quadros depressivos na idade adulta, além de aumentar as chances de comorbidade com outros transtornos psiquiátricos justificando a preocupação de um correto diagnóstico nesta faixa etária (VERSIANI,M. *et al* , 2000).

As classificações de depressão existentes englobam vários transtornos depressivos tais como: o transtorno depressivo maior, o transtorno do humor tipos I e II, a distímia e a ciclotímia (*American Psychiatry Association*, 1994; Organização Mundial da Saúde,1993).

Dentre estas variações, têm merecido cada vez mais a atenção da saúde pública a distímia, enfermidade clínica bem definida, identificada dessa maneira, em 1980, na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana (DSM-III,APA). Hoje utilizando a CID-10 (Classificação Internacional de Doenças) e a DSM-IV a distímia é definida como uma perturbação de humor e não de personalidade (LIMA, M.; 2000).

A distímia refere-se como uma depressão crônica de baixa intensidade, vulgarmente conhecida como a “síndrome do mau-humor”, que segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), afeta cerca de 180 milhões de pessoas (ERESHEFSKY, L. *et al*, 2001).

Em decorrência de seu caráter crônico, a distímia pode levar a prejuízos sociais graves, como mal estar familiar, insucesso conjugal, dificuldade de adaptação ao emprego e outras formas graves de disfunção social (CORDAS,T.; NARDI,A.; MORENO,R., 2002).

Os dados obtidos pelo Instituto Nacional de Saúde Mental nos Estados Unidos, referentes a estudos epidemiológicos desenvolvidos, indicaram que a taxa de prevalência da distímia ao longo da vida nas pessoas com mais de 18 anos é de 3,1%. Com uma taxa de prevalência dessa ordem, a distímia é uma das doenças mais freqüentemente observadas na prática clínica tanto nos Estados Unidos quanto na Europa. Calcula-se ainda, que dentre os doentes ambulatoriais da prática psiquiátrica, a taxa de distímia situa-se entre 10% a 20% (CORDAS,T.; NARDI,A.; MORENO,R., 2002).

Distímia tornou-se um termo popular nos Estados Unidos e em outros países da América, como o Brasil. No entanto, psiquiatras europeus têm dificuldade em assimilar esse conceito. Se por um lado o grupo das depressões menores é muito heterogêneo, por outro a questão que surge é se a delimitação da distímia acarreta implicações terapêuticas ou simplesmente atende a interesses de mercado. Uma vantagem indiscutível foi obtida a partir da delimitação da distímia como categoria diagnóstica, pois muitos pacientes anteriormente tidos como portadores de perturbação caracterológica, transtorno de caráter depressivo e habitualmente resistente às abordagens psicoterapêuticas tradicionais passaram a ser abordados dentro do prisma das doenças afetivas. Em outras palavras, houve um aumento do interesse na abordagem farmacológica nesse grupo de pacientes. Embora a distímia seja uma síndrome depressiva leve ou moderada, os sintomas são crônicos e a prevalência é maior na população em geral quando comparada com as depressões graves ou psicóticas (LIMA,M., 1999).

Nestes últimos anos, novos medicamentos antidepressivos foram introduzidos no mercado e junto com eles observou-se a pressão da indústria farmacêutica para o tratamento deste tipo de transtorno. Uma revisão sistemática da literatura, utilizando-se uma metanálise com 15 ensaios clínicos randomizados, foi publicada na *"The Cochrane Library"* por Lima & Moncrieff (2000). Estes autores concluíram que o tratamento farmacológico é superior ao placebo. Os resultados mostraram que 55% dos pacientes respondem aos antidepressivos comparado com 30% do placebo. Contudo, não houve diferenças significativas de eficácia entre os fármacos, bem como entre as diversas classes de fármacos antidepressivos (LIMA, M., 2000).

Deve-se considerar no entanto, que além da eficácia, o perfil de tolerabilidade, relacionado às reações adversas e efeitos colaterais tem grande importância na escolha de um medicamento para um determinado tratamento. Estes eventos fazem parte das avaliações econômicas em dois âmbitos. Primeiro, quando a sua ocorrência gera custos adicionais para profilaxia, controle ou palição. Segundo, quando a sua intensidade pode interferir com os benefícios clínicos do tratamento (FOLLADOR, 2004).

A avaliação das diversas intervenções médicas, tanto do ponto de vista clínico quanto de política de saúde, pode ser descrita em cinco etapas: 1) a demonstração da eficácia de uma intervenção, que pode ser atingida quando aplicada em condições ideais; 2) o estudo da efetividade, mostrando o real efeito da intervenção quando utilizada nas circunstâncias usuais; 3) a demonstração da eficiência ou custo-efetividade, que considera também os recursos necessários para que ela seja implementada; 4) o estudo das disponibilidades para os indivíduos que necessitam; e 5) o estudo da distribuição das tecnologias e prestação de serviços, a qual deve considerar quem ganha e quem perde na escolha de uma intervenção em vez de outra (MOTA, D., 2003).

A visão correta é a de que para a maioria da população, que depende de sistemas de saúde públicos e privados para obter seus tratamentos, a opção terapêutica identificada deve ser capaz de atingir objetivos éticos, a um custo aceitável. O medicamento é um bem de saúde e na relação médico-paciente, é como um contrato social que engloba a

esperança de uma escolha acertada, resultante de um diagnóstico bem feito, para o primeiro, e um instrumento da cura para o doente. Está implícito que o instrumento deve cumprir requisitos de qualidade, eficácia e segurança, e estar acessível ao paciente que, por sua vez, deve utilizá-la conforme a prescrição (MERCUCCI,V.L.; BONFIM,J.R., 1997).

O mercado farmacêutico brasileiro, pelo seu valor estratégico em saúde pública e pela influência na sociedade e economia do Brasil, tem implicações que vai muito além da simples variação dos preços ao consumidor. Variações na disponibilidade e nos preços dos medicamentos constituem fator decisivo na capacidade de hospitais, seguros de saúde e instituições públicas em prover seus pacientes com tratamento adequado. Neste cenário, a farmacoeconomia fornece meios valiosos para acompanhar e antecipar os rumos desse mercado. Na medida em que os valores financeiros tornam-se mais significativos, a sociedade como um todo e em especial os profissionais de saúde despertam para a necessidade de otimizar e racionalizar o uso de medicamentos (ZANINI *et al.*, 2001).

Questionamento cada vez mais recorrente em saúde pública é se os benefícios das inovações medicamentosas compensam seu alto preço. Os pagadores desse desenvolvimento sejam pacientes ou gestores de instituições de saúde, encontram-se freqüentemente diante da escolha entre o moderno, o necessário e o possível. Tais personagens exercitam a farmacoeconomia, na medida em que procuram otimizar os recursos empregados no gerenciamento dos medicamentos às suas necessidades e possibilidades (ZANINI *et al.*, 2001).

Nesta direção, o estudo da farmacoeconomia pode ser uma ferramenta na política de saúde pública, com seu escopo ampliado ao nível dos interesses e necessidades de uma nação (ZANINI *et al.*, 2001).

É fato que novas e promissoras gerações de medicamentos concebidas à luz de novas tecnologias estão gradativamente viabilizando novas opções terapêuticas ou aperfeiçoando os tratamentos já disponíveis (BEZOLD *et al.*, 1993).

Todavia, estes novos fármacos nem sempre representam real avanço científico, freqüentemente não trazem incremento terapêutico e, com preços maiores, aumentam desnecessariamente os gastos com tratamentos (SARMIENTO, 1999).

Novos medicamentos alteram continuamente o receituário médico e são considerados os principais responsáveis pelo aumento de custos das prescrições médicas ao redor do mundo. Nos Estados Unidos, o incremento no preço fábrica dos medicamentos foi da ordem de 30% em 1995 e 1998, tornando-se o item com maior contribuição no aumento geral dos custos da saúde daquele país (HUSSAR, A.D., 1998).

No caso dos países dependentes de medicamentos importados, não apenas seus custos de saúde encarecem, como também sofrem pesadamente na forma de aumento de custo sobre suas balanças de pagamentos, contabilizando grandes perdas de divisas (PÉCOUL, B., 1999).

O principal objetivo dos estudos de custo-efetividade, custo-benefício e custo-utilidade é comparar o valor relativo de diferentes intervenções direcionadas a promover saúde e/ou prolongar a vida, fornecendo informações concretas para que a tomada de decisões na alocação de recursos seja a mais apropriada possível (FRIEDLAND, D.J., 2001).

Diante do grande número de antidepressivos lançados no Brasil nos últimos anos, e a provável repercussão na escolha do “melhor” para o tratamento de transtornos depressivos, aonde se inclui a Distímia, considerou-se oportuno fazer uma análise econômica, levando-se em conta custos e benefícios clínicos, de tal modo que os dados obtidos possam servir de base para os prescritores de saúde promovendo desta forma o uso racional de medicamentos antidepressivos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

Os transtornos do humor são caracterizados por manifestações afetivas consideradas inadequadas em termos de intensidade, frequência e duração. Dessas manifestações, a mais grave é chamada genericamente de depressão e envolve uma intensa sintomatologia, que pode incluir sentimentos de tristeza, angústia e desesperança, baixa auto estima, incapacidade de sentir prazer, idéias de culpa, ruína e desvalia, visões pessimistas do futuro e pensamentos recorrentes sobre morte. Observam-se ainda uma série de alterações somáticas abrangendo sono, apetite, atividade psicomotora e função sexual. No outro extremo das perturbações do humor, encontram-se os quadros maníacos, determinados por um afeto expansivo, eufórico e irritável além de aceleração dos pensamentos com fuga de idéias, auto estima inflada e necessidade de sono diminuída, dentre outras alterações. Cabe salientar que, dependendo da gravidade dos episódios os quadros podem ser acompanhados de sintomatologia psicótica. Tomando-se como base esses dois polos, depressivo e maníaco, verifica-se uma diversidade desses transtornos nos diferentes indivíduos no que diz respeito à presença de uma ou ambas as polaridades(concomitante ou intermitente), à frequência e duração dos surtos, ao período de remissão ou intercrises e a intensidade e quantidade de sintomas (PICCOLOTO, N., 2000).

A partir dessas variações, originaram-se as atuais classificações existentes, como:

- transtorno depressivo maior ;
- transtorno do humor tipos I e II ;
- distímia ;
- ciclotímia .

(American Psychiatry Association, 1994; Organização Mundial da Saúde, 1993).

2.1 DISTIMIA

2.1.1 HISTÓRICO

A bÍlis negra, *melaina chole*, ou como transladado para o latim, *atra bÍlis*, um dos quatro humores fundamentais, seria o fator determinante para o surgimento da melancolia. O temperamento ou caráter, influenciado pela bÍlis negra e predisposto à melancolia, recebeu de vários filósofos gregos, particularmente, Aristóteles, atenção especial e era chamado de temperamento melancólico (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Melancolia era atribuída ao rompimento da harmonia entre os humores (líquidos) do organismo, com predomínio da bÍlis negra (*melaina chole*) sobre os outros três humores. Como doença manifestava-se por cefaléia, tonturas, fobias, paralisias, espasmos, epilepsia, febre quartã, doenças dos rins, fígado e baço.(SONENREICH, C., *et al*, 1995)

As idéias de Hipócrates e Galeno estão bastante representadas nos escritos de Robert Burton (1577-1640) em sua obra *Anatomia da Melancolia*. Na concepção de Burton, a melancolia significava primariamente a doença, mas ocasionalmente o temperamento melancólico. As causas da melancolia eram divididas em sobrenaturais (mediadas por bruxas, mágicas, espÍritos, demônio) e naturais aonde incluía-se o temperamento melancólico, um estado descrito como predisposto a doenças e estável ao longo da vida. Essa predisposição melancólica, se por um lado apresentava esse aspecto negativo, por outro, salientava Burton, estava na base de grande sabedoria, sensibilidade poética, profunda inclinação religiosa e filosófica de alguns indivíduos (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R.,2002).

Aristóteles colocava a seguinte questão: “Por que todos os homens que foram excepcionais no que se refere à filosofia, à política, à poesia ou às artes aparecem como sendo melancólicos, ao ponto de serem tomados pelas enfermidades oriúndas da bÍlis ?” (RODRIGUES, M.J., 2000).

Ou seja, era propriamente ao “temperamento melancólico” que Aristóteles atribuída a genialidade dos “excepcionais”, de homens ilustres

como Empedocles, Platão, Sócrates entre outros e, portanto, longe de ser uma doença, um mal a ser sanado pela medicina, era um sinal de superioridade intelectual. E assim foi concebido durante séculos, até o início do século XIX, como uma marca de distinção, não só intelectual como também de refinamento e status social (RODRIGUES, M.J., 2000).

Marsilio Ficino (1433-1499), filósofo e religioso florentino, acreditava que intelectuais e filósofos, personalidades inclinadas à melancolia e ao temperamento melancólico, teriam nascido sob a influência de Saturno ou teriam assim se tornado pelo excesso em seus hábitos de leitura (CORDAS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Freeman, 1994 descreve que no século XVI, na Espanha, Tereza de Jesus enfatiza a distinção entre melancolia como doença e caráter melancólico. No primeiro caso (caracterizada como doença) era passível e merecedora de tratamento, pois uma única freira com perturbação caracteriológica poderia vir a incomodar a paz do convento, tornando o convívio insuportável. Os instrumentos terapêuticos usados naquela época eram fundamentalmente os cuidados religiosos (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002 ; DUNNINGHAM, W., 1995).

A primeira descrição clínica da Distímia foi feita por Kahlbaum, em 1863. Karl Ludwig Kahlbaum, enquadrava a Distímia como uma forma crônica de melancolia que contrastava da ciclotímia, por ser esta última um transtorno caracterizado pela flutuação do humor. Na descrição deste autor os distímicos vivenciavam simplesmente uma fase de depressão atenuada, não tendo história de mania. Esta parece ter sido a primeira aproximação do termo atual da distímia ao sentido de depressão crônica leve e não a um temperamento psicopático depressivo. (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002; DUNNINGHAM, W., 1995).

Kraepelin, em 1921 dando seqüência às idéias de Kahlbaum, descreve o relacionamento entre o temperamento depressivo e a insanidade maníaca - depressiva. Enfocando a depressão crônica, Kraepelin acreditava que o temperamento prévio dos pacientes fosse o substrato do qual ela se desenvolveria. Caracterizava o temperamento depressivo pela presença constante, embora flutuante, de tristeza,

ansiedade, angústia, pessimismo e incapacidade de sentir prazer (CORDÁS, T. NARDI, A.; MORENO, R., 2002 ; DUNNINGHAM, W., 1995).

Kurt Scheider (1956), descreveu em sua monografia sobre as personalidades psicopáticas, a “psicopatia depressiva” um termo que não teve a conotação anti-social que o conceito de personalidade psicopática adquiriu no pensamento da época. Naquele tempo a personalidade depressiva era concebida como variação da personalidade normal com traços de temperamento acentuados. Os pacientes eram subdivididos em melancólicos e mal - humorados e faziam-se alusões à “aristocracia do sofrer”, ou seja, uma certa sensação de orgulho que alguns apresentavam em comparação com a superficialidade das pessoas. Descreviam-se como pessoas que deploram o passado e temem o futuro, apresentando algumas características como: pessimismo, tristeza, seriedade, incapacidade de sentir prazer, desconfiança, preocupação exagerada com ao sentido da vida, ceticismo extremo, autocritica exagerada (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002; DUNNINGHAM, W., 1995).

Adolf Meyer introduziu a classificação de Kraepelin nos Estados Unidos, mas ele e sua Escola Psicobiológica assinalavam que muitos transtornos depressivos não apresentavam o feitiço clínico descrito como “loucura maníaca – depressiva”. Suas idéias a respeito de formas de reação repercutiram nas primeiras versões do Manual de diagnóstico e estatística da Associação Psiquiátrica Americana, influenciando por muitos anos a psiquiatria americana (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002; DUNNINGHAM, W., 1995).

Nota-se assim, que ao longo da história houve mudança não apenas no nome e no conceito, mas surgiu a oportunidade de uma resolução terapêutica mais efetiva, possibilitando conseqüente melhoria da qualidade de vida. A propósito, em 1978, Akiskal et al. relataram um estudo de seguimento de neuróticos depressivos, no qual, 40% foram diagnosticados como tendo Transtorno Depressivo Maior (unipolar e bipolar), enquanto muitos dos remanescentes foram considerados como sendo distímicos. Isto representou um suporte importante para estabelecer as bases empíricas da Distímia no seu sentido atual (DUNNINGHAM, W., 1995).

As nosologias são tentativas de integração do conhecimento disponível numa construção teórica que leve em conta determinadas hipóteses. O termo “Depressão” é bastante geral, e descreve um amplo espectro de indisposições clínicas. Todos os tipos compartilham um grupo similar de sintomas, mas diferem em quantidade, qualidade e duração dos sintomas. Assim, o diagnóstico específico vai depender de determinar os tipos e números de sintomas, sua duração e o grau de interferência dos mesmos na capacidade de o paciente realizar suas atividades diárias (TRICHE, J. ; WELLS, K., 2003).

2.1.2 CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO

As manifestações clínicas diagnosticadas hoje de depressão foram, ao longo dos tempos, nomeadas de outras maneiras. Acredita-se que os conceitos determinam o modo de sistematização clínica, de selecionar dados, de organizar a observação. Escolhem-se aspectos significativos encarando-os como sintomas, organizando-os em síndromes. Não apenas os nomes mudaram, mas a sistematização dos dados percebidos, a organização de quadros nosológicos (SONENREICH, *et al*, 1995).

As duas principais classificações psiquiátricas em uso atualmente são a Classificação Internacional de Doenças, na sua 10ª revisão (CID-10), e o Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Psiquiátrica Americana em sua 4ª edição (DSM-IV) (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Segundo as diretrizes diagnósticas da CID-10, o aspecto essencial da distímia é uma depressão do humor muito duradoura, a qual nunca, ou apenas raramente, é grave o bastante para preencher os critérios para transtorno depressivo recorrente, gravidade leve ou moderada. Começa no início da vida adulta e dura vários anos, às vezes indefinidamente. Quando o início ocorre mais tarde, o transtorno é freqüentemente a consequência de um episódio depressivo distinto e associado a perda ou a outro estresse óbvio (Organização Mundial de Saúde, 1993).

Os critérios diagnósticos para distímia de acordo com a DSM-IV são os seguintes:

- a) humor deprimido na maior parte do dia, por pelo menos dois anos. Em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável e a duração de pelo menos um ano;
- b) presença enquanto deprimido de dois ou mais dos seguintes sintomas: aumento ou diminuição do apetite, insônia ou hipersonia, baixa energia ou fadiga, baixa auto-estima, diminuição da concentração ou indecisão, desesperança;
- c) durante o período de dois anos (um para crianças e adolescentes) do transtorno, nunca ter ocorrido remissão dos sintomas a) e b) por mais de dois meses consecutivos;
- d) durante os primeiros dois anos (um para crianças e adolescentes), não ter ocorrido um Episódio Depressivo Maior, isto é, o quadro atual não ser melhor classificado como Transtorno Depressivo Maior crônico ou em remissão parcial;
- e) nunca ter ocorrido um Episódio Maníaco, Misto ou Hipomaníaco e nunca ter preenchido os critérios para ciclotimia;
- f) o transtorno não ocorre exclusivamente durante o curso de um transtorno psicótico crônico, como Esquizofrenia ou Transtorno Delirante;
- g) os sintomas não ocorrem devido ao efeito fisiológico direto de alguma substância(drogas ou medicações) ou devido diretamente a alguma condição médica geral(hipotireoidismo, por exemplo);
- h) os sintomas causam sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou em outras áreas significativas.

(American Psychiatry Association, 1994)

Na comparação da CID-10 e da DSM-IV, nota-se que a DSM-IV é bem mais detalhada que a CID-10. Isto ocorre devido ao fato de que a DSM-IV destina-se também a pesquisa, enquanto a CID-10 destina-se apenas a aplicação na prática clínica. Há uma pequena diferença no que se refere ao início tardio: após 21 anos, para o DSM-IV, e após os 30 anos, para a CID-10. De qualquer forma, embora existam algumas diferenças, as semelhanças são mais numerosas e significativas. Não há incompatibilidade entre as duas nosologias quanto ao diagnóstico de distímia (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Assim, ambas consideram a distímia como um transtorno afetivo, unipolar, crônico (pelo menos dois anos), com início precoce ou tardio, com sintomatologia menos intensa que a observada de um episódio depressivo maior. Durante os períodos de humor deprimido, pelo menos dois dos seguintes sintomas estão presentes: apetite diminuído ou hiperfagia, insônia ou hipersonia, baixa energia ou fadiga, baixa auto estima, fraca concentração ou dificuldade em tomar decisões e sentimentos de desesperança. Os indivíduos podem notar a presença proeminente de baixo interesse e de autocritica, freqüentemente vendo a si mesmos como desinteressantes ou incapazes. Como estes sintomas tornaram-se uma parte tão presente na experiência cotidiana do indivíduo, o quadro geralmente se mantém por mais de dez anos antes da procura de auxílio psiquiátrico ou psicológico (PICCOLOTO, N., 2000; DSM-IV).

Os sistemas nosológicos mais recentes vêm tendo o mérito de procurarem ser etiológicamente neutros. Dessa forma possibilitam uma avaliação independente dos tipos e da severidade dos sintomas, dos eventos precipitantes, do prejuízo funcional causado pelo transtorno, das características de personalidade dos indivíduos e da co-morbidade com outros diagnósticos psiquiátricos. Em decorrência das limitações do conhecimento atual sobre etiologia, vem sendo aceito que os nomes das doenças simplesmente se refiram ao ponto final do processo diagnóstico. A classificação dos transtornos afetivos no sentido moderno deriva principalmente da Escola Canadense do fim do século XIX (DUNNINGHAM, W., 1995).

Existem muitos pontos de superposição entre a Distímia, Transtorno Depressivo Maior e Distúrbio de Personalidade. A distinção entre um transtorno psiquiátrico propriamente dito frente aos transtornos da personalidade reveste-se de maior importância, por suas consequências práticas e teóricas. Considerada portadora de uma “doença”, a pessoa passa a merecer considerações diagnósticas, tratamento, e cuidados sociais. Rotulada como portadora de um “distúrbio de personalidade”, a pessoa passa muitas vezes a ser alvo do nihilismo terapêutico e vítima de preconceitos morais. Assim é de fundamental importância um correto diagnóstico (PORTO, J.A.,1999).

O diagnóstico dos estados depressivos deve levar em conta antes de tudo, se os sintomas depressivos são primários ou secundários a doenças físicas e/ou ao uso de drogas e medicamentos. No campo da nosologia psiquiátrica, além dos transtornos da personalidade devem-se levar em conta, entre outros, os seguintes diagnósticos diferenciais: transtornos de ansiedade; alcoolismo e outras farmacodependências; transtornos esquizofrênicos, quadros esquizofreniformes e a chamada doença esquizo-afetiva; quadros demenciais (PORTO, J.A.,1999).

Segundo Piccoloto,2000 o conhecimento do curso dos transtornos psiquiátricos é necessário e útil sob diversos aspectos, onde se destacam:

- ◆ a possibilidade de uma descrição mais completa e abrangente do transtorno;
- ◆ a utilidade na gênese de uma classificação baseada em critérios que categorizem as diferentes patologias;
- ◆ a capacidade de detecção de uma certa ordem de fatos na história prévia e na síndrome atual que permitam ao clínico se antecipar à evolução posterior do paciente (por meio da identificação de fatores preditores);
- ◆ a facilitação da tomada de decisões a respeito do tratamento (por exemplo no caso de utilização de uma medicação preventiva, quando se deve iniciá-la, mantê-la e interrompê-la);
- ◆ estabelecimento de um prognóstico para o paciente.

2.1.3 CO-MORBIDADE, E CURSO DA DOENÇA

Co-morbidade tornou-se um termo popular em psiquiatria e psicologia clínica. A importância em identificar co-morbidade clínica na distímia está, entre outras, na possibilidade de prever o prognóstico. Em decorrência da superposição de sintomas, a distímia passa muitas vezes despercebida pelo clínico, mascarada pelo transtorno co-mórbido, levando a falsos diagnósticos e falha de tratamento. O estudo ECA (Epidemiologic Catchment Area) realizado por Weissman e cols. em 1988, encontrou em pacientes com distímia prevalência de co-morbidades ao longo da vida de 38,9% para depressão maior, 10,5% para transtorno de pânico, 2,9% para transtorno bipolar, 46,2% para sintomas de ansiedade, 29,8% para abuso de substâncias e de 77,1% para qualquer outro transtorno psiquiátrico. A presença de “co-morbidades” associadas à distímia, tais como, episódio depressivo, transtornos de ansiedade, abuso de drogas (álcool, benzodiazepínicos, etc.) e transtornos fóbicos, podem resultar em elevado risco de suicídio (CORDAS, T.; NARDI, E.; MORENO, R., 2002).

A distímia é sub-dividida em precoce e tardia, sendo a precoce iniciada antes dos 21 anos de idade e tardia após isso. Os estudos realizados são bastante controversos. Alguns mostram que o tipo precoce é mais freqüente que o tardio, enquanto outros apontam maior prevalência da distímia acima de 60 anos sendo as mulheres mais acometidas. Outro estudo também com pessoas acima de 60 anos de idade mostrou que a idade média de início da distímia foi de 55 anos de idade e o tempo médio de duração de 12 anos. Os homens apresentam uma freqüência de 17,2% de distímia enquanto as mulheres apresentam uma prevalência de 22,9% (PICCOLOTO, N., 2000).

Cerca de 20% dos pacientes evoluem para um episódio de depressão maior, 15% para transtorno bipolar do tipo II e menos de 5%, para o tipo I, e a co-morbidade entre distímia e depressão está associada a uma piora do prognóstico, conseqüentemente, a uma menor resposta terapêutica. Vinte e cinco por cento dos distímicos em nenhum momento atingem uma remissão total dos sintomas (PICCOLOTO, N., 2000).

2.1.4 TRATAMENTO DA DISTIMIA

O tratamento da distímia deve ser realizado de uma forma globalizada e levar em consideração o ser humano como um todo, incluindo dimensões biológicas, psicológicas e sociais. Portanto, durante o tratamento deve-se utilizar a psicoterapia, mudanças no estilo de vida e emprego de medicamentos. Quando a Distímia, têm início na infância ou adolescência, os sintomas podem interferir nos processos naturais envolvidos na formação da personalidade do indivíduo. Assim, o mais acertado é que fosse diagnosticado precocemente, e iniciado o tratamento o quanto antes, prevenindo desta forma danos irreparáveis à vida do paciente (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

O sucesso do tratamento não se refere apenas ao paciente, mas estende-se também aos familiares. Assim sendo, deve-se primeiramente informar o paciente e a família que os sintomas fazem parte de um transtorno do humor que durante o tratamento tendem a desaparecer. Além disto informar que essa melhora não será imediata sendo necessário um período de latência de duas a oito semanas para se observar os primeiros efeitos da medicação ou da psicoterapia cognitiva (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Apesar de muitos pacientes necessitarem de psicoterapia especializada, muitos podem ser manejados com sucesso na clínica geral, com o uso de antidepressivos e medidas de suporte, como aumento do tempo de consulta, utilização de informações e aconselhamento. Mudanças no estilo de vida deverão ser debatidas com cada paciente, objetivando uma melhor qualidade de vida (SOUZA, F., 1999).

A Distímia com queixas somáticas é, provavelmente, o problema mais importante para o clínico geral. A família e o paciente podem sentir frustração face ao diagnóstico duvidoso, à baixa adesão do paciente ao tratamento e a inexplicáveis recaídas. Uma parte importante para se atingir a aceitação do tratamento medicamentoso é informar o paciente sobre efeitos adversos, o tempo requerido para que a melhora apareça e a importância da continuidade de utilização dos medicamentos.

O tratamento de sucesso resulta em diminuição de ônus para todos (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

A terapia farmacológica é baseada principalmente nos antidepressivos que produzem, em média, uma melhora dos sintomas depressivos de 60% a 70%, no prazo de um mês, enquanto a taxa de placebo é em torno de 30%. Esta taxa de melhora dificilmente é encontrada em outras abordagens terapêuticas de depressão, a não ser o ECT (eletroconvulsoterapia) (SOUZA, F., 1999).

Antes do advento da psicoquimioterapia nos anos 50, o “tratamento” da depressão consistia de estimulantes como cafeína e anfetaminas nas fases depressivas e barbitúricos, hidratos de cloral e brometos para diminuir a agitação, ansiedade e insônia. A propósito, cabe citar que a terapia eletro-convulsiva, que esteve em uso a partir dos anos 40, foi a primeira a reverter os sintomas da depressão. A terapia convulsiva, um conceito totalmente empírico, teve resultados favoráveis e até hoje alguns autores ainda defendem seu uso em casos graves com alto risco de suicídio (com administração de agentes bloqueadores neuromusculares para diminuir danos durante as convulsões) (GENTIL, V.F., 1994).

A ECT pode ser efetiva na metade dos pacientes com depressão maior que não respondem a medicamentos antidepressivos. A proporção de pacientes com depressão maior que respondem à ECT situa-se entre 80% a 90% (FLECK, M.P.A, 1996).

No caso específico da distímia, por tratar-se de uma depressão considerada leve, é bastante improvável o uso de ECT, salvo se ocorrer co-morbidades associadas (GREVET, E.H.; CORDIOLI, A.V., 2000)

O tratamento farmacológico durante os episódios agudos e de manutenção nos pacientes distímicos, segue as mesmas regras do tratamento da depressão maior. A escolha do medicamento, no entanto, pode ser influenciada pela cronicidade do transtorno e pela probabilidade de comorbidade, bem como pela possibilidade de efeitos adversos dos medicamentos (CORDÁS, A.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

O Protocolo de Tratamento da Depressão, segundo *American Psychiatric Association* 2002, segue as seguintes fases:

Fase 1 – Terapia aguda da depressão

Esta fase visa obter resposta ao antidepressivo e a completa remissão da sintomatologia. Tem duração de 6 a 12 semanas.

As seguintes variáveis devem ser consideradas:

- ♦ eliminar as causas contribuintes tais como, causas ambientais, agentes físicos, outros fármacos capazes de causar a depressão, excesso de cafeína, e outros;
- ♦ escolher o medicamento antidepressivo mais adequado de acordo com o subtipo depressivo. No caso específico da distímia, recomenda-se que iniciem com um fármaco inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISSR), ou os fármacos de nova geração, já que se mostraram tão eficazes quanto os tricíclicos nestes quadros e apresentam menos efeitos colaterais, facilitando a adesão à farmacoterapia;
- ♦ iniciar o tratamento com o medicamento antidepressivo de escolha, e chegar na dose mínima eficaz;
- ♦ aguardar no mínimo 15 dias para início da ação terapêutica. Nos idosos pode ser mais demorado;
- ♦ se após 6 semanas, não houver remissão, aumentar a dose até o máximo tolerado. Se após esta conduta, não houver resposta, trocar o medicamento antidepressivo por outro de mesma classe farmacológica ou de classe diferente;
- ♦ a mudança do medicamento antidepressivo antes de três semanas deve-se à ansiedade da família, do médico ou de ambos. Os pacientes devem ser orientados para aguardar este período. Um incremento nas sessões psicoterápicas pode ser indicado e, se for necessário, a prescrição de um medicamento ansiolítico.

Os pacientes devem estar cientes que os antidepressivos não causam dependência, embora uma síndrome de descontinuação possa ser observada em alguns indivíduos. Tal síndrome inclui tontura, parestesia, letargia, ansiedade, distúrbios gastrintestinais, alteração do sono, distúrbio dos movimentos e hipomania. Esses sintomas aparecem geralmente de 1 a 14 dias após interrupção (esquecimento, suspensão) do uso do medicamento antidepressivo, e tendem a melhorar de uma semana a 20 dias. É de extrema importância que o paciente tenha sido informado sobre esta possibilidade para não confundir os sintomas com recaída ou recorrência de depressão, que começa em média de 3 a 15 semanas após término de utilização do medicamento antidepressivo. O tratamento para síndrome de descontinuação inclui reinstalação de baixas doses do medicamento antidepressivo, uso de medicamentos anticolinérgicos para alívio sintomático ou simplesmente o ato de esperar.

Fase 2 – Continuação do tratamento

A fase de continuação é uma fase intermediária, e visa evitar recaída, ou seja, retorno dos sintomas. Há relatos de 50% de recaída quando a medicação é suprimida precocemente. Esta fase deve durar entre 4 e 6 meses, com a mesma medicação da fase aguda.

Fase 3 – Manutenção

A fase da manutenção (profilaxia) tem por objetivo evitar recorrências, e tem duração de um ano ou mais. O tratamento de manutenção é realizado após avaliar a possibilidade de recorrências para cada paciente. Os estudos mostram que cerca de 50 - 58% das pessoas sofrendo de um episódio de depressão aguda irão dentro de dois ou três anos voltar a tê-lo se não for tratado. Pacientes com um episódio prévio apresentam um risco dez vezes maior de recorrência da doença em relação àqueles indivíduos que não apresentaram nenhum episódio.

Se o episódio anterior ocorreu há menos de dois anos e meio, o tratamento por pelo menos cinco anos pode ser necessário.

Alguns grupos recomendam que a duração do tratamento do primeiro episódio seja de doze meses após a melhora, segundo episódio de dois a três anos, e o terceiro episódio de cinco anos ou mais. A mesma dose e mesmo fármaco devem ser mantidos das fases anteriores.

O momento de interrupção é extremamente delicado. O paciente deve estar ciente dos riscos envolvidos. Se ainda assim a descontinuação é processada, é apropriada a redução das doses lentamente por um período mínimo de quatro semanas para avaliação da possível recaída.

2.1.5. FÁRMACOS UTILIZADOS PARA O TRATAMENTO DA DISTIMIA

A esperança de cura das doenças com uso de fármacos é inerente à própria história do homem. Desde primórdios da civilização, o homem procura auxílio para a cura de seus males e, a julgar pelo respeito e admiração aos feiticeiros, documentados em pinturas rupestres com mais de 20.000 anos, sempre existe alguma resposta, por ação do fármaco ou do efeito placebo (ZANINI, A.C.; OGA, S., 1994).

Keller e cols (1983) e Akiskal (1985) foram os pioneiros na pesquisa farmacoterápica na distímia. Akiskal tratou pacientes com diferentes fármacos (tricíclicos, inibidores da monoaminooxidase e carbonato de lítio) e subdivididos em três grupos: depressão caracteriológica, depressão crônica primária de início tardio e depressão crônica secundária. Foi observada resposta positiva à farmacoterapia em 45% da amostra total e em 65% da depressão crônica primária de início tardio (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Keller e cols (1983) compararam mais de 300 pacientes com depressão maior e “depressão dupla” (quando há sobreposição de um episódio depressivo maior em uma distímia) tratados de forma similar. Observaram que a resposta à terapêutica da depressão dupla é mais difícil (39% na depressão dupla e 79% na depressão maior, para 24 meses de tratamento em ambos os casos), provavelmente porque, mesmo com a remissão do quadro depressivo maior, o paciente permanece com critérios para uma depressão menor e crônica. Quadros crônicos e limitantes

acabam confundindo-se com a própria personalidade do indivíduo, e a melhora parcial muitas vezes já alivia o paciente, ocasionando a interrupção do tratamento (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Em um outro estudo realizado por Versiniani e Nardi foram acompanhados 276 distímicos por quatro anos. Os pacientes foram divididos em três grupos e tratados com os seguintes fármacos: tranilcipromina, moclobemida ou associação amitriptilina e clordiazepóxido. Passados dois anos de tratamento, a medicação foi retirada, sendo observada uma taxa de melhora de 89,1%. Os dados demonstraram que a distímia é um transtorno crônico e recidivante, que responde à farmacoterapia. Nos estudos pioneiros de Akiskal, o carbonato de lítio foi utilizado com sucesso. Entretanto devido aos efeitos adversos em longo prazo e ao risco de toxicidade, estudos com carbonato de lítio tornaram-se raros na literatura (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R.; 2002).

A elevada co-morbidade de ansiedade com sintomas de depressão na distímia faz com que o uso de fármacos benzodiazepínicos seja uma prática comum para controlar a ansiedade associada (DUNNINGHAM, W., 1995).

Apesar de indiscutíveis os efeitos iniciais dos benzodiazepínicos na ansiedade e nas alterações do sono, não têm sido demonstrada eficácia no tratamento da depressão subjacente. Em decorrência do potencial de abuso e dependência com benzodiazepínicos, recomenda-se usá-los com duração limitada, se não evitada. Pacientes distímicos têm risco potencial de abuso (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R.; 2002).

De qualquer forma, mesmo reduzindo a ansiedade, a melhora da sintomatologia depressiva com o uso dos benzodiazepínicos, ainda não é comprovada. Estudos realizados por Lapierre *et al* em 1994, demonstraram a superioridade do antidepressivo tricíclico amitriptilina sobre o benzodiazepínico alprazolam no tratamento de pacientes moderadamente deprimidos com altos níveis de ansiedade associada (DUNNINGHAM, W., 1995).

Davidson e cols (1988) trataram 95 pacientes com depressão maior e 35 pacientes com depressão menor, em estudo controlado com o

fármaco isocarboxazida ,inibidor da monoaminooxidase (IMAO), e placebo. Obteve-se como resultado que o fármaco foi superior ao placebo no tratamento da depressão maior, mas não na depressão menor (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

A maioria de estudos controlados de inibidores da monoaminooxidase (IMAOs) na Distímia foram realizados com a fenelzina e demonstraram superioridade da eficácia deste fármaco sobre placebo e equivalência de efeitos com os tricíclicos segundo Paykel (1982), Howland (1991) e Vallejo (1987) (DUNNINGHAM, W, 1995).

O desenvolvimento dos fármacos inibidores da monoaminooxidase seletivos(IMAOs-A) foi importante para o tratamento dos pacientes distímicos. Dentro deste grupo de medicamentos antidepressivos, o fármaco mais estudado foi a moclobemida. Estudos clínicos usando a avaliação da eficácia específica de moclobemida na Distímia foram realizados na Europa e na América do Sul, mostrando maior eficácia deste fármaco em relação ao placebo. No estudo realizado na América do Sul, houve comparação entre moclobemida, imipramina e placebo num estudo duplo-cego. Este estudo, descrevia 315 pacientes que preenchiam os critérios do DSM-III-R para Distímia. Setenta por cento dos pacientes sofriam de distímia pura e 30% tinham diagnóstico de “depressão dupla”. Os resultados mostraram que a moclobemida foi eficaz em 60% dos pacientes, enquanto 50% melhoraram com imipramina e apenas 22% dos casos tratados com placebo exibiram boa resposta (DUNNINGHAM, W.,1995; CORDAS, A.T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Kocsis e cols (1991) foram os pioneiros na utilização da imipramina na distímia, confirmando que os fármacos tricíclicos podem ser benéficos neste tratamento. Foram tratados 76 pacientes com diagnóstico de distímia. Em 96% destes pacientes foi diagnosticada a Depressão Maior (depressão dupla) sobreposta. Observou-se melhora favorável em 45% dos pacientes tratados com imipramina e em 12% dos pacientes tratados com placebo. Verificou-se ainda nesses pacientes que o número de casos de recidivas foi menor no grupo tratado com imipramina (DUNNINGHAM, W.,1999,CORDAS, A.T.; NARDI, A.E., 2002).

O primeiro fármaco da classe dos inibidores da recaptura de serotonina (ISSR) empregado na clínica foi a fluoxetina, o qual demonstrou em estudos produzir uma resposta em 79% dos casos em uma população de pacientes considerados distímicos (DUNNINGHAM, W., 1995).

Os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (fluoxetina, flufoxamina, paroxetina e sertralina) têm sido estudados no tratamento da distímia, sendo que, a grande maioria dos estudos utilizaram a fluoxetina. Ravindran em 1994 relatou um estudo duplo cego controlado utilizando-se a fluoxetina e placebo, em que foram avaliados 35 pacientes distímicos puros. O resultado mostrou 62% de melhora para os pacientes tratados com fluoxetina contra 18% com placebo (DUNNINGHAM, W., 1995).

Em um estudo realizado por Koran *et al.* em 2000 foi utilizada a sertralina *versus* placebo ou sertralina *versus* imipramina no tratamento da distímia. Foram avaliados 416 pacientes com distímia segundo critérios de diagnóstico da DSM-III-R (anterior a DSM IV). Cinqüenta por cento destes pacientes faziam uso de sertralina, 44% faziam uso de imipramina e 28% com placebo. Demonstrou-se desaparecimento dos sintomas, não preenchendo mais os critérios diagnósticos para distímia. Entretanto, dezoito por cento dos pacientes interromperam o tratamento no grupo com imipramina devido aos efeitos indesejáveis, o mesmo ocorrendo em 6% no grupo tratado com sertralina e 4% no grupo com placebo (CORDÁS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

A risanterina, um fármaco antagonista serotoninérgico, também foi estudada no tratamento da distímia. Em estudo duplo-cego realizado por Bersani *et al.*, 1991 foi demonstrada a superioridade da risanterina sobre placebo, na posologia de 10mg/dia (DUNNINGHAM, W., 1995).

Um outro estudo duplo-cego com risanterina foi realizado por Barkish e cols. em 1993. Foram tratados 50 pacientes com risanterina *versus* imipramina. Em relação à eficácia a imipramina foi superior a risanterina, mostrando porém mais efeitos colaterais, especialmente os efeitos anticolinérgicos (CORDAS, T.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Estudos duplo-cego estabelecem que os antidepressivos são mais eficazes que o placebo na distímia, embora as evidências mostram que não existe um grupo de antidepressivos com diferenças significativas em termos de eficácia. Apenas existem evidências clínicas, que apontam uma tolerância menor dos distímicos aos efeitos adversos dos compostos tricíclicos, em relação àqueles que sofrem de Depressão Maior. Atualmente, não restam muitas dúvidas de que o tratamento farmacológico é fundamental no transtorno distímico. Entretanto, os antidepressivos não devem ser usados isoladamente, mas devem fazer parte de uma estratégia global de terapêutica (DUNNINGHAM, W., 1995).

2.2. ANTIDEPRESSIVOS

2.2.1 HISTÓRICO DOS ANTIDEPRESSIVOS

A origem dos antidepressivos inibidores da monoaminooxidase (IMAO) foi a partir da observação de que a iproniazida, usada no tratamento da tuberculose, era capaz de produzir elevação de humor e euforia, no ano de 1951. Em 1952, Zeller e colaboradores descobriram que a iproniazida era capaz de inibir a monoaminooxidase. A iproniazida foi introduzida no tratamento de pacientes hospitalizados com depressão após os estudos iniciais de Crane e Kline, de 1956 e 1958, respectivamente (GORENSTEIN, C., 1999; KOROLKOVAS, A., 1982).

Quase simultaneamente à introdução dos antidepressivos inibidores da monoaminooxidase (IMAO), a pesquisa de novos compostos anti-histamínicos conduziu ao aparecimento da imipramina (1958), que foi o primeiro de uma série de antidepressivos tricíclicos (GORENSTEIN, C., 1999).

Assim, até o final da década de 50 já haviam sido descobertos alguns grupos de drogas capazes de promover efeitos clínicos em transtornos depressivos. Este fato tornou a depressão um problema

médico passível de tratamento, semelhante a outras doenças como a diabetes e a hipertensão arterial (MORENO, R., 1999).

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) e os inibidores de monoaminooxidase (IMAO) embora muito eficazes, apresentam efeitos colaterais indesejáveis causados pela inespecificidade de sua ação farmacológica, além de serem letais em caso de superdosagem (MORENO, R., 1999).

A partir de 1980, foram desenvolvidas novas classes de fármacos antidepressivos, bastante mais seletivos, modificando e atenuando os efeitos colaterais daqueles já existentes. Primeiro surgiram os inibidores da recaptura de serotonina (ISSRs) com amplo espectro de ação, melhor tolerados, seguros na superdose e de ação praticamente restrita à inibição da recaptura da serotonina. No entanto, notou-se que, embora os estudos tenham mostrado uma eficácia praticamente igual em depressões leves, permanecem ainda dúvidas com relação à resposta em pacientes com depressão grave (MORENO, R., 1999).

Posteriormente, surgiram os novos antidepressivos chamados de “atípicos” ou de “nova geração”, que buscam aliar o amplo espectro de ação dos antidepressivos clássicos à tolerabilidade e à segurança dos inibidores da recaptura de serotonina (ISSRs). São chamados de “atípicos” por não apresentarem o mesmo mecanismo de ação, atuando principalmente como antagonistas não-seletivos dos receptores pré-sinápticos, possivelmente potencializando a liberação das aminas. Alguns deles são, trazodona, nefazodona, bupropion, reboxetina, mirtazapina e venlafaxina (MORENO, R. 1999).

2.2.2 MECANISMO DE AÇÃO

Apesar da psicofarmacologia ter avançado muito em termos de pesquisa, não se dispõe ainda de uma explicação completa e adequada do mecanismo de ação dos antidepressivos.

A principal teoria bioquímica foi formulada por Schildkraut em 1965 e refere-se à hipótese da monoamina, a qual estabelece que a depressão é

causada por um déficit funcional dos transmissores da monoamina em certos locais do cérebro, enquanto a mania resulta em excesso funcional destes mesmos transmissores (RANG, H.P.; DALE, M.M., 2003).

Os sistemas monoaminérgicos se originam em pequenos núcleos no tronco cerebral e mesencéfalo e projetam-se pela córtex e sistema límbico. Esses sistemas são compostos por neurônios que contêm noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina. Eles exercem efeitos de modulação e integração sobre outras atividades corticais e subcorticais e estão envolvidas na regulação da atividade psicomotora, apetite, sono e, provavelmente do humor (LAFER, B.; VALLADA, H.P., 1999).

A hipótese da monoamina floresceu originalmente das associações entre os efeitos clínicos de vários medicamentos que causam ou eliminam os sintomas de depressão e seus efeitos neuroquímicos conhecidos sobre a transmissão monoaminérgica no cérebro. Baseou-se na capacidade de fármacos antidepressivos conhecidos, tais como, tricíclicos e inibidores da monoaminoxidase em facilitar a transmissão monoaminérgica e de certos medicamentos tipo reserpina em causar depressão (RANG H.P.; DALE, M.M., 2003).

Pesquisas nas áreas básicas sugeriam que os fármacos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) aumentavam as concentrações cerebrais de noradrenalina e serotonina. Os antidepressivos tricíclicos por sua vez, inibiam a recaptura sináptica das monoaminas, principalmente de noradrenalina, mas também de serotonina, aumentando agudamente os níveis sinápticos. Essas observações culminaram em 1965 com a hipótese catecolaminérgica, que propunha a existência de uma depleção de noradrenalina no nível sináptico como fator patogênico nos transtornos depressivos. A hipótese envolvendo a participação da serotonina foi posteriormente proposta por Coppen (LAFER, B.; VALLADA, H.P., 1999).

É importante reconhecer que a base para prever os efeitos dos medicamentos sobre o humor é, na melhor das hipóteses muito simplória. Assim sendo, suprimindo um precursor do transmissor, em verdade, não fará aumentar a liberação do transmissor, a não ser quando a disponibilidade do precursor seja o elemento responsável pela limitação do ritmo.

Outrossim, um medicamento que induz a liberação de monoamina pelas terminações nervosas normais pode deixar de fazê-lo quando as terminações nervosas são funcionalmente defeituosas (RANG, H.P.; DALE, M.M., 2003).

Outro fator importante a ser considerado na teoria da monoamina é o fato de que as ações bioquímicas dos fármacos antidepressivos manifestam-se muito rapidamente, enquanto seus efeitos antidepressivos costumam levar dias ou semanas para manifestar-se. A conclusão geral de que as monoaminas são de alguma forma importantes continua sendo plausível, porém os estudos recentes tendem muito mais a confundir que a esclarecer a teoria original (RANG, H.P.; DALE, M.M., 2003).

Foi necessário o estabelecimento de hipóteses que explicassem esta latência na resposta dos fármacos e que levassem em conta os efeitos adaptativos crônicos dos receptores na administração de fármacos antidepressivos (LAFER, B.; VALLADA, H.P., 1999).

A observação de que alterações da função dos sistemas neurotransmissores podem ocorrer pela mudança na sensibilidade de receptores pré e pós-sinápticos (sem alteração do próprio neurotransmissor), permitiu que fosse proposta a hipótese de dessensibilização dos receptores (LAFER, B.; VALLADA, H.P., 1999).

Tal hipótese propunha que o atraso no aparecimento do efeito terapêutico dos antidepressivos estava relacionado a alterações no número e sensibilidade dos receptores monoaminérgicos. Como este efeito demora dias ou semanas para ocorrer, propunha-se que a depressão poderia ser explicada por uma supersensitividade de receptores beta-adrenérgicos. As alterações na sensibilidade e no número de receptores podem ser vistas meramente como marcadores de adaptações crônicas dos neurônios monoaminérgicos ao invés de representarem o mecanismo terapêutico (LAFER, B.; VALLADA, H.P., 1999).

Assim, a hipótese de dessensibilização apresenta limitações e não fica claro se a super ou subsensibilização de receptores é apenas um epifenômeno ou é um passo fundamental na ação antidepressiva.

O desafio das pesquisas contemporâneas sobre o mecanismo antidepressivo das medicações é determinar exatamente o que produz a resposta terapêutica (LAFER, B.; VALLADA, H.P., 1999).

Atualmente, reconhece-se que é essencial entender as alterações moleculares produzidas pelos fármacos, que resultam em alterações prolongadas em determinados circuitos neuronais. Estudam-se hoje, as alterações intracelulares (pós-receptor) agudas e crônicas promovidas pelos psicofármacos (GORENSTEIN, C., 1999).

Os principais mecanismos que estão sendo estudados incluem a regulação de enzimas (proteínas quinases) e da expressão gênica que contribuem para mudanças na eficácia sináptica (GORENSTEIN, C., 1999; LAFER, B.; VALLADA, H.P., 1999).

Esse é um campo ainda incipiente, não só quanto à escassez de estudos envolvendo as alterações intracelulares induzidas pelo tratamento prolongado com fármacos de ação central, como quanto à compreensão dos próprios processos envolvidos (GORENSTEIN, C., 1999).

A utilização das modernas técnicas genéticas tem obtido repercussão na psicofarmacologia, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos. Com a capacidade de clonar, seqüenciar e expressar os genes que codificam as moléculas dos receptores para neurotransmissores, tem sido possível a identificação de novos subtipos de receptores que não foram detectados pelas abordagens farmacológicas tradicionais (GORENSTEIN, C., 1999).

Além disto, recentes avanços nos métodos da neuroimagem tornaram possível uma ampliação no conhecimento da neurobiologia das doenças mentais, através da visualização de regiões e/ou circuitos envolvidos na fisiopatologia desses transtornos. Aplicados ao estudo da depressão, vários estudos utilizando as técnicas de neuroimagem estrutural e funcional apontam anormalidades cerebrais como alterações volumétricas, metabólicas e de fluxo sanguíneo global e regional em pacientes com transtornos do humor (GORENSTEIN, C., 1999; LAFER, B., VALLADA, H.P., 1999).

O progresso na elucidação dos mecanismos neuroquímicos é, como em tantas outras áreas da psicofarmacologia, limitado consideravelmente pela falta de bons modelos animais dessa condição clínica. Não existe nenhuma condição animal conhecida que corresponda à condição hereditária da depressão no homem, porém foram descritos vários procedimentos que produzem nos animais, estados comportamentais (afastamento da interação social, perda de apetite, atividade motora reduzida etc) típicos da depressão humana (RANG,H.P.; DALE,M.M., 2003).

2.2.3 CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Os fármacos antidepressivos podem ser classificados de acordo com a estrutura química ou as propriedades farmacológicas. Atualmente os antidepressivos, preferencialmente, são classificados em função da ação farmacológica, mais útil na prática clínica porque os antidepressivos de nova geração não compartilham estruturas químicas comuns. Assim, podemos dividi-los de acordo com o mecanismo de ação proposto, aumentando a eficiência sináptica da transmissão monoaminérgica (particularmente de neurônios noradrenérgicos e/ou serotoninérgicos) (SOUZA,F.M., 1999).

2.2.3.1 Fármacos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAOs)

Inibem a atividade da enzima monoaminoxidase (IMAO), que está envolvida no metabolismo de serotonina, noradrenalina e dopamina. A redução na atividade da monoaminoxidase (MAO) resulta em aumento da concentração desses neurotransmissores nos locais de armazenamento no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso simpático. O incremento na disponibilidade de um ou mais neurotransmissores tem sido relacionado à ação antidepressiva dos IMAOs. Existem os IMAOs que se ligam de forma irreversível às MAOs (tipos A e B), e aqueles aonde a ligação se dá de forma reversível (MORENO, R.A.,1999; ZANINI, A.C.; OGA, S., 1994).

A interação com outros medicamentos e alimentos, tendo como consequência crises hipertensivas, é o problema mais sério com os fármacos IMAO e representa o fator responsável pelo declínio de sua utilização clínica. A principal vantagem apontada para os novos inibidores da monoaminooxidase reversíveis, tais como a moclobemida, é que estas interações são reduzidas. (RANG, H.P.; DALE, M.M., 2003).

Os fármacos IMAO e suas respectivas sub-classificações:

Fármacos antidepressivos (IMAOs) não seletivos e irreversíveis:

- fenelzina
- iproniazida
- isocarboxazida
- tranilcipromina

Fármacos antidepressivos (IMAOs) seletivos e irreversíveis:

- clorgilina (MAO-A).

Fármacos antidepressivos (IMAOs) seletivos e reversíveis:

- befloxatona
- brofaromina
- moclobemida
- toloxatona

Os efeitos colaterais dos fármacos inibidores da monoaminooxidase descritos a seguir foram selecionados de acordo com a relevância clínica.

Dentre os que necessitam de atenção médica:

- ◆ freqüentes: hipotensão ortostática grave (vertigens e tonturas, especialmente ao levantar; podem ocorrer quedas);
- ◆ menos freqüentes: diarreia, edema nos pés e tornozelos (pode ceder espontaneamente em semanas), estimulação simpática (taquicardia e palpitação), menos freqüentemente nervosismo e excitação;
- ◆ raros: hepatite, leucopenia, síndrome de Parkinson, síndrome serotoninérgica na combinação com medicamentos serotoninérgicos. A síndrome pode manifestar-se por confusão mental, hipomania, inquietação, mioclonias, hiperreflexia, arrepios calafrios, tremores, diarreia, incoordenação e febre.

Dentre os que necessitam de atenção médica se persistirem:

- ◆ menos freqüentes: efeito colinérgico, síndrome da secreção inadequada do hormônio antidiurético, visão turva, estimulação do sistema nervoso central (SNC), cefaléia leve sem aumento de pressão arterial, aumento de apetite e peso relacionado à fissura de carboidratos, aumento da sudorese, hipotensão ortostática, vertigens tontura, cansaço ou fraqueza, abalos musculares e tremores. Efeitos mais relacionados com tranilcipromina: disfunção sexual (anorgasmia em homens e mulheres, alterações ejaculatórias, raramente impotência masculina);
- ◆ raros: anorexia, calafrios, constipação, boca seca;
- ◆ interações medicamentosas: pelo fato de os fármacos IMAOs inibirem a monoaminoxidase (MAO) de forma permanente, é necessário adotar dieta pobre em tiramina, aminoácido precursor de catecolaminas, de modo a evitar uma crise hipertensiva fatal;
- ◆ sintomas da crise hipertensiva: cefaléia intensa, palpitações, dor torácica, dilatação das pupilas, taquicardia ou bradicardia, aumento da fotossensibilidade, aumento da sudorese, febre ou sensação de frio, pele viscosa, náusea ou vômitos, rigidez na nuca. Existem relatos de hemorragia intracraniana (algumas vezes fatal) em consequência de crises hipertensivas. Palpitação ou cefaléia freqüentes constituem sintomas prodrômicos da reação hipertensiva (MORENO, R., 1999).

2.2.3.2 Fármacos antidepressivos tricíclicos (ADTs).

São os antidepressivos mais antigos e sua utilização é bem estabelecida e segura. Sua utilização teve início a partir de 1958 e o primeiro a ser sintetizado foi a imipramina, seguida pela amitriptilina.

O mecanismo de ação comum aos antidepressivos tricíclicos em nível pré-sináptico é o bloqueio de recaptura de monoaminas, principalmente norepinefrina (NE) e serotonina (5-HT), em menor proporção dopamina (DA). Acredita-se atualmente, não haver diferenças significativas quanto à seletividade do bloqueio de recaptura pré-sináptico. A atividade pós-sináptica varia de acordo com o sistema neurotransmissor envolvido, e geralmente é responsável pelos efeitos colaterais.

Os ADTs bloqueiam receptores muscarínicos (colinérgicos), histaminérgicos e adrenérgicos. Estas ações não se correlacionam com o efeito antidepressivo, mas com os efeitos colaterais (MORENO,R.A., 1999; ZANINI,A.C.; OGA,S., 1994).

Fármacos antidepressivos com inibição mista de recaptura de 5-HT/NE:

- imipramina
- desipramina
- clomipramina
- amitriptilina
- nortriptilina
- doxepina
- maprotilina

Efeitos colaterais dos fármacos tricíclicos:

- ◆ cardiovasculares: aumento da frequência cardíaca, hipotensão postural;
- ◆ neurológicos: tremores de mãos, sedação, latência para lembrar, mioclonias, parestesias, gagueira, agitação e hiperestimulação paradoxal, estados confusionais podem ocorrer em idosos. Os pacientes devem ser orientados para não operar máquinas perigosas, dirigir veículos, e evitar consumo de álcool;
- ◆ metabólitos e endócrinos: aumento da secreção de prolactina e raramente galactorréia e amenorréia secundária são raras;
- ◆ reações cutâneas: exantemas, urticária, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade;
- ◆ gastrintestinais: raramente ocorrem alterações de função hepática;
- ◆ outros: ganho de peso, associado ou não à preferência de carboidratos, disfunções sexuais, alterações do sono (pesadelos, alucinações), aumento da ansiedade;
- ◆ interações Medicamentosas com analgésicos, anestésicos, agentes anticolinérgicos, anticoagulantes, anticonvulsivantes, anti-hipertensivos, bloqueadores histamínicos, levodopa, quinidina, reserpina;
- ◆ anticolinérgicos: associação ao bloqueio muscarínico, são os mais freqüentes e sua intensidade declina com o passar do tempo ou redução do fármaco. Os principais são boca seca, visão turva, obstipação e retenção urinária (MORENO, R.,1999).

2.2.3.3 Fármacos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISSRs).

Os antidepressivos ISSRs, tais como, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina são o resultado de pesquisa racional para encontrar medicamentos tão eficazes quanto os ADTs, mas com poucos problemas de tolerabilidade e segurança. Os ISSRs inibem potente e seletivamente a recaptação de serotonina, potencializando a neurotransmissão serotoninérgica (MORENO, R.A., 1999).

Embora compartilhem o principal mecanismo de ação, os ISSR são estruturalmente distintos, com marcadas diferenças no perfil farmacodinâmico e farmacocinético. A potência de inibição de recaptação da serotonina é variada, assim como a seletividade por noradrenalina e dopamina. A sertralina e paroxetina são os mais potentes inibidores de recaptação. São estas diferenças farmacológicas e farmacocinéticas que sustentam as diferenças clínicas cada vez mais importantes dos ISSRs (MORENO, R.A. 1999).

As principais vantagens dos inibidores da recaptação de 5 - HT em comparação com os antidepressivos tricíclicos (TCA) e os inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) são: ausência de efeitos colaterais anticolinérgicos e cardiovasculares, diminuição do problema com o aumento de peso, baixa toxicidade aguda (baixo risco de superdose), ausência de interações com alimentos (RANG, H.P.; DALE, M.M., 2003).

Os principais inconvenientes dos inibidores da captação de 5 - HT são: custo mais elevado, náuseas, anorexia, insônia, "síndrome da serotonina" associada com tremor, hipotermia, anorgasmia e colapso cardiovascular. Há relatos de agressividade e ocasionalmente violência em pacientes tratados com fluoxetina, mas isto não foi confirmado por estudos controlados (RANG, H.P.; DALE, M.M., 2003).

Eles são tão eficazes quanto os tricíclicos e os inibidores da monoaminoxidase no tratamento da depressão de grau moderado, mas provavelmente menos eficazes do que estes no tratamento da depressão severa (RANG, H.P.; DALE, M.M., 2003).

Fármacos antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de serotonina :

- fluoxetina
- paroxetina
- sertralina
- citalopram
- fluvoxamina

Em função de sua ação mais seletiva, apresentam perfil mais tolerável de efeitos colaterais, existindo também diferenças entre os efeitos colaterais dos diferentes fármacos ISSR. Os mais freqüentemente relatados são:

- ◆ gastrintestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia;
- ◆ reações dermatológicas: freqüentes com a fluoxetina, aparecendo na forma de urticária, que pode estar acompanhada por febre, astralgia e eosinofilia;
- ◆ efeitos psiquiátricos: a fluoxetina está mais relacionada ao aparecimento de efeitos colaterais como agitação, insônia, ansiedade, ciclagem para mania e nervosismo. Os outros fármacos ISSR também apresentam os mesmos efeitos com o emprego de doses mais elevadas;
- ◆ alterações de peso: a sertralina está mais associada a discreta perda de peso no início do tratamento, enquanto que a fluoxetina parece ser mais potente na inibição do apetite, com maior perda de peso e a paroxetina, e citalopram ao contrário associam-se com ganho de peso;
- ◆ disfunção sexual: retardo ejaculatório em homens e anorgasmia em mulheres (paroxetina está associada a maior incidência desses efeitos);
- ◆ síndrome serotoninérgica: a seletividade de ação dos fármacos ISSR, que explica a redução no perfil de efeitos colaterais, pode, por outro lado, aumentar o risco de interação com outras substâncias que afetem a transmissão serotoninérgica, levando a sintomas descritos como síndrome serotoninérgica (casos de intoxicação por fármacos ISSR ou emprego de doses terapêuticas de substâncias serotoninérgicas associadas. Descrevem-se algumas alterações cognitivas e comportamentais, (como confusão, hipomania, agitação), alterações do sistema nervoso autônomo e alterações musculares (MORENO, R., 1999).

2.2.3.4 Fármacos antidepressivos de “nova geração” ou “atípicos”

A partir da década de 80 outros fármacos foram desenvolvidos e estudados, verificando-se um esforço no sentido de aperfeiçoar cada vez mais a ação em sítios receptores determinantes da eficácia clínica, evitando sítios responsáveis pelos efeitos colaterais. Desta forma primeiramente passou-se dos fármacos antidepressivos clássicos, com amplo espectro de ação, para os fármacos antidepressivos ISSRs, melhor tolerados, seguros na superdosagem e de ação praticamente restrita à inibição da recaptção da serotonina. Apesar dos estudos existentes igualarem sua eficácia aos fármacos tricíclicos (ADTs), permanecem, ainda hoje, dúvidas em relação à resposta terapêutica em deprimidos graves. Diferenças em farmacocinética e potencial de interações medicamentosas tornam o grupo heterogêneo, passível de indicações em diferentes situações clínicas (MORENO, R.A. 1999).

Assim, surgem os novos fármacos antidepressivos, que buscam aliar o amplo espectro de ação dos fármacos antidepressivos clássicos à tolerabilidade e segurança dos fármacos antidepressivos ISSRs. Alguns deles são, trazodona, nefazodona, bupropion, reboxetina, mirtazapina, venlafaxina, outros (MORENO, R.A. 1999).

Os fármacos antidepressivos de nova geração classificam-se em:

- ◆ Fármacos antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de 5-HT/NE
  - venlafexina
  - duloxetina
- ◆ Fármacos antidepressivos inibidores de recaptura de 5-HT e antagonistas ALFA-2.
  - nefazodona
  - trazodona
- ◆ Fármacos antidepressivos estimulantes de recaptura de 5-HT .
  - tianeptina
- ◆ Fármacos antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de NE .
  - reboxetina
  - viloxazina

- ◆ Fármacos antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de DA .
  - amineptina
  - bupropion
  - minaprina
- ◆ Fármacos antidepressivos antagonistas de alfa-2 adrenorreceptores
  - mianserina
  - mirtazapina

Efeitos colaterais dos fármacos inibidores de recaptura de serotonina e antagonista alfa2 (IRSAs):

nefazodona: cefaléia, boca seca, sonolência náuseas, obstipação intestinal e ataxia. Mais raramente turvação de visão, dispepsia, fraqueza e “*rash*” cutâneo.

trazodona: sedação, hipotensão ortostática, tonturas, cefaléias, náuseas, boca seca. Reações alérgicas e irritação gástrica podem aparecer. A trazodona está associada à ocorrência de priapismo (ereção peniana prolongada na ausência de estímulo) , devendo neste caso ser suspensa.

Efeitos colaterais dos fármacos inibidores seletivos de recaptção de norepinefrina (ISRN):

reboxetina: taquicardia, impotência, hesitação ou retenção urinária, insônia, sudorese excessiva, obstipação intestinal, boca seca.

Efeitos colaterais dos fármacos inibidores seletivos de recaptura de dopamina (ISRD):

bupropion: agitação, ansiedade, “*rash*” cutâneo, diminuição do apetite, boca seca e obstipação intestinal. Apresenta risco de indução de convulsões maior que os outros fármacos desta classe.

Efeitos colaterais dos fármacos noradrenérgico e específico serotoninérgico:

mirtazapina: sedação excessiva, ganho de peso , boca seca, edema, obstipação intestinal, dispnéia (MORENO, R., 1999).

2.2.4 USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

A meta científica da sociedade é ter acesso a novos medicamentos cada vez mais eficientes, menos tóxicos, e capazes de promover a saúde com melhor qualidade de vida (ZANINI, A.C.; OGA, S., 1994).

A introdução de novos fármacos nas últimas décadas trouxe importantes possibilidades terapêuticas. Entretanto, apesar de novas tecnologias utilizadas para o desenvolvimento de medicamentos de última geração, nota-se que o gasto com medicamentos cresce. As avaliações do uso de medicamentos mostram que são comuns as prescrições de medicamentos ineficazes, de dosagens e combinações farmacologicamente irracionais, substituição de medicamentos antigos úteis por novos fármacos mais caros e não tão efetivos (ZANINI, A.C., 2001)

Há mais de uma década a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que 70% do mercado mundial de medicamentos estava constituído por substâncias não essenciais, desnecessárias e até perigosas. Antigas e novas modalidades de promoção comercial de produtos farmacêuticos amplia indiscriminadamente o seu consumo, influenciando sobre a prescrição, dispensação, provisão, aquisição e o uso de medicamentos. A aquisição de medicamentos tem um aspecto crucial nos países em desenvolvimento. Um terço da população mundial, sobretudo a dos países pobres, não tem direito a medicamentos essenciais, enquanto as populações dos países ricos consomem cerca de 80% dos medicamentos produzidos no mundo.

As políticas de medicamentos que tenham como objetivo favorecer a obtenção de medicamentos essenciais e promover seu uso racional, são fundamentais (SOBRAVIME, 2001).

O cenário econômico atual é de escassez de recursos, de desperdício dos mesmos, falta de incentivos para os diversos atores envolvidos, incorporação de novas tecnologias em saúde sem critérios definidos e grande variabilidade na utilização dos insumos e procedimentos médicos. Diante deste cenário, é necessário um método capaz de auxiliar no processo de escolha entre alternativas disponíveis, mensurar o benefício para cada unidade de custo, estimar o retorno para a

sociedade na incorporação de novas tecnologias e identificar formas de incentivo para que os participantes do sistema atuem com mais eficiência na utilização de recursos (FOLLADOR,2004).

A farmacoeconomia é um instrumento que ajuda a selecionar as opções mais eficientes (com boa relação custo/efeito) e pode ajudar na distribuição dos recursos de uma forma mais justa e equilibrada. As análises farmacoeconômicas auxiliam nas tomadas de decisão em processos em que aparecem alternativas medicamentosas novas, mas ao mesmo tempo mais onerosas. Pergunta-se: os custos adicionais de um novo tratamento são compensados pelos benefícios adicionais gerados por ele? Os medicamentos novos são obtidos com alta tecnologia, sofisticados, eficazes e seletivos, mas são realmente superiores às alternativas já existentes? Desta forma contribui para o conceito de uso racional do medicamento ao incorporar o custo aos quesitos de segurança, eficácia e qualidade das diferentes terapias medicamentosas e a busca pela melhor relação entre custos e resultados (ZANINI, A.C., 2001).

2.2.4.1 Principais Tipos De Análises Farmacoeconômicas.

Farmacoeconomia identifica, mede e compara os custos(recursos consumidos) dos produtos farmacêuticos e serviços, com as consequências (econômicas, clínicas e humanísticas) provenientes de sua utilização (ZANINI,A.C.,2001;DRUMMOND,M.F.,1992).

A avaliação dos resultados (benefícios) pode ser definida como a capacidade de garantir um valor às modificações ocorridas no estado de saúde de um paciente, em decorrência de determinado tratamento farmacológico. Assim para avaliar se uma intervenção farmacológica "X" produz maiores benefícios frente a uma outra "Y" são necessários instrumentos para medi-los (MOTA,D., 2002).

O primeiro elemento de estudo da farmacoeconomia é o custo, que aqui é um dado complexo, englobando elementos mensuráveis de forma quantitativa e qualitativa, aos quais podem ser atribuídos valores financeiros.O segundo elemento da análise farmacoeconômica, tão importante quanto ao custo, são as consequências ou os resultados do

tratamento (em inglês, *outcomes*). As conseqüências podem ser mensuradas através de resultados clínicos (porcentagens de curas obtidas, complicações evitadas, número de vidas salvas, melhorias em parâmetros vitais e outros), econômicos (lucros e prejuízos) ou humanísticos (mudanças na qualidade de vida dos pacientes) (FOLLADOR, W.2004).

Segundo BOOTMAN *et al* (1996), de acordo com o tipo de conseqüência analisada, as análises farmacoeconômicas denominam-se:

Análise custo-benefício

Quando uma opção terapêutica é avaliada em termos de suas vantagens ou desvantagens econômicas. Todos os custos associados ao tratamento (investimentos) e benefícios (conseqüências) das alternativas são mensurados em termos monetários. O método é complexo e especialmente indicado para tomada de decisão em programas de saúde. Entretanto, a análise custo-benefício esbarra na dificuldade em atribuir valores financeiros aos resultados intangíveis como satisfação ou qualidade de vida.

Análise de custo-efetividade

Quando a opção terapêutica é avaliada em termos de resultados clínicos obtidos. Os resultados são expressos em unidades não monetárias, tais como, anos de vida salvos, curas clínicas, dias livres de sintomas ou dor, entre outros. A análise de custo-efetividade é muito utilizada para fundamentar decisões clínicas, geralmente entre duas ou mais alternativas;

Análise de custo-utilidade

Quando a opção terapêutica é avaliada em termos do aumento ou redução dos indicadores de qualidade de vida dos usuários. É o método que adiciona satisfação e preferência do paciente à análise de custo-efetividade. Este método transfere ao paciente maior responsabilidade na escolha e condução do tratamento e proporciona suporte para escolha entre estratégias de tratamento, e para detectar com segurança e sensibilidade a eventual necessidade de troca de tratamento.

Análise de minimização de custos

As conseqüências clínicas ou de utilidade são consideradas equivalentes, havendo apenas a necessidade de avaliar cuidadosamente os custos de cada opção, dentro da metodologia proposta. O maior cuidado a se tomar em uma análise desta, é não fazer comparações entre produtos com perfis de eficácia e segurança que apresentem diferenças éticas inaceitáveis.

Análise custo da doença

Consiste em aferir os custos econômicos e humanistas relacionado à doença, e dos custos de executar ou criar uma intervenção. Esta análise, sendo anterior a qualquer intervenção, é baseada em pesquisa e em literatura especializada. Entretanto, os reais resultados só são possíveis através de experiência efetiva.

As análises farmacoeconômicas, portanto, integram em suas diversas modalidades, valores e conceitos de ciência econômica aos valores e conceitos de Epidemiologia, dos quais o subgrupo farmacoepidemiologia é mais presente (ZANINI et al, 2001).

As informações geradas em análises farmacoeconômicas são valiosas para uma sociedade, contudo, BOOTMAN *et al* (1996) ressaltam que um bom valor para a sociedade não é, necessariamente, bom para um indivíduo e vice e versa.

Segundo ZANINI et al (2001), as análises de custo-benefício e custo-efetividade, são utilizadas com o objetivo de desenvolver estratégia comercial para a indústria, pois, ao comparar-se pouquíssimos competidores diretos, encontra-se diferenciais entre os fármacos que auxiliam a promoção de seu próprio produto. Ao contrário, a análise de minimização de custo tem sua aplicabilidade nos estudos de interesse social, seja na gestão pública ou privada, como por exemplo no gerenciamento do benefício farmácia, ou seja, em situações que englobam utilização do medicamento em grande escala. Nestes estudos, os medicamentos antigos, bem como os medicamentos genéricos, são valorizados.

2.2.4.2 Indicadores usados nas análises farmacoeconômicas

Os elementos chaves da análise em Farmacoeconomia são os custos, representados pelos recursos consumidos para distribuir a terapia, e as conseqüências que podem ser tanto negativas, representadas por resultados indesejáveis (efeitos adversos) como positivas representadas pelos resultados desejáveis da terapia com medicamentos (DRUMMOND, M.F., 1992).

Para as análises farmacoeconômicas vários indicadores de custos e de eficácia podem ser usados. Para estimar custos diários de tratamento um indicador bastante utilizado é a Dose Diária Definida, abreviada como DDD.

A Dose Diária Definida (DDD) é definida como uma unidade teórica de dose do medicamento que representa a dose média diária de um fármaco presumida como sendo adequada para a condução do tratamento para o qual é indicado e proporcionando uma resposta que representa a dose mais comum utilizada na população.(WHO, 2000).

Os valores da DDD para cada fármaco, e sua indicação reconhecida como eficaz, e para cada via de administração, são definidos pelo *Norwegian Medicinal Depot (NMD)* conjuntamente com *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, seguindo consenso de especialistas e precedido por uma extensa revisão de literatura (WHO, 2002).

A DDD é bastante utilizada sendo apontado pela OMS como “ferramenta de trabalho” a fim de facilitar estudos comparativos de utilização de medicamentos indicados para uma mesma situação clínica, portanto, equivalentes (ou alternativos) terapêuticos, porém com formulações, concentrações e formas farmacêuticas diferentes. Ao comparar produtos comerciais, surgem variáveis criadas pela diversidade de embalagens, de marcas e de preços (ZANINI *et al.*, 2003).

Segundo CHAVES, (1999), por meio da DDD reduz-se a grande variedade de medicamentos e apresentações a uma única unidade de preço por dia de tratamento, considerando justamente a quantidade de doses diárias que cada um desses produtos proporciona. A importância deste sistema é permitir a medida dos dados de consumo de medicamento, em parâmetros equivalentes, possibilitando estudos de comparação de utilização de medicamentos entre instituições, regiões ou países, ou através do tempo. O estudo tanto pode ser com relação às quantidades de medicamentos consumidas, como com relação ao seu preço.

Vale salientar, entretanto, que a DDD é considerada uma dose consensual média para estudos de caráter coletivo, provavelmente aconselhável para a maioria dos pacientes, porém necessitando ser corrigida a cada situação individual. Podem ser necessários ajustes em função de grupos especiais de doentes, peso, etnias, condições farmacocinéticas e outras variáveis (CHAVES, 1999).

Quando se analisa tratamento de doenças, pode-se utilizar indicadores, que adicionam aos resultados a expectativa de sucesso no tratamento, técnicas que se tornam cada vez mais aperfeiçoadas com o desenvolvimento das revisões sistemáticas e metanálises dentro da medicina baseada em evidências (FRIEDLAND, *et al*, 2001).

A medicina baseada em evidência pode ser definida como o uso consciencioso, explícito e criterioso da melhor evidência disponível no momento, a fim de adotar condutas na assistência individual do paciente (FRIEDLAND, *et al*, 2001).

A metanálise deve reunir artigos científicos de alta qualidade metodológica. A regra básica e imprescindível é não interpretar nenhum resultado ou aceitar e refutar conclusões, sem que tenha sido avaliado criticamente o trabalho. Seguindo esta linha, quando chegam-se aos resultados, devem-se ter formas corretas de validá-los, conduzindo a uma avaliação da dimensão e do efeito do tratamento (AVEZUM, A., 1999).

Assim sendo, as revisões sistemáticas permitem ao pesquisador, de maneira efetiva, distinguir um tratamento eficiente daquele que não o é, resolver controvérsias de tratamentos, e determinar terapêuticas que

devem ser implementadas. Pelo pressuposto o profissional de saúde interessado em saber se um tratamento é melhor do que outro deve sempre iniciar sua pesquisa na literatura por uma revisão sistemática já realizada e, se não encontrá-la, realizá-la quando for possível (ATALLAH, A.N., 2004).

Sob o ponto de vista epidemiológico, em farmacoeconomia, a Medicina Baseada em Evidências é de extrema importância por fornecer indicadores, que avaliam a eficácia de determinado tratamento, como o NNT. O número que precisa ser tratado (NNT) representa o número de pacientes que é necessário tratar para obter um único desfecho favorável (sucesso clínico). É considerada uma forma efetiva de representar os benefícios clínicos de uma intervenção segundo os conceitos da medicina baseada em evidências (FRIEDLAND, *et al*, 2001).

Dentro da medicina baseada em evidências, considera-se o número necessário para tratar (NNT) como um indicador utilizado para avaliar a significância clínica, que é a diferença dos resultados clínicos encontrados entre os grupos de tratamento e o grupo controle, sendo geralmente descrita em magnitude de resultado o qual tem entre suas propriedades, a de fornecer a base para expressar os custos de determinado tratamento (AVEZUM, A., 1999).

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- ♦ Estimar preços médios e ponderados em doses diárias definidas (DDDs) de medicamentos antidepressivos
- ♦ Estudar a variação de preços e consumo no mercado varejista dos medicamentos antidepressivos.
- ♦ Comparar os custos de tratamento da distímia entre as subclasses de medicamentos antidepressivos

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 TIPO DE PESQUISA

Estudo retrospectivo, descritivo e documental.

4.2 DEFINIÇÕES E CONCEITOS

4.2.1 CLASSE TERAPÊUTICA

Embora os medicamentos licenciados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sempre indiquem uma determinada classificação terapêutica, foram adotadas preferencialmente as citações e indicações referendadas em publicações científicas. As classificações terapêuticas foram revisadas segundo os critérios da classificação ALFA (ZANINI *et al*, 1997) e ATC Index (WHO, 2002).

O sistema de classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) foi desenvolvido pela *Norwegian Medicinal Depot* (NMD). Neste sistema os medicamentos são divididos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema onde o fármaco age, suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

A classificação ALFA é alfabética/terapêutica/mnemônica, e foi elaborada na língua portuguesa baseando-se em aspectos mnemônicos dos títulos. Denomina-se ALFA, pois “alfa” é um termo habitualmente usado para organizar nomes em ordem alfabética. A sigla de classificação está relacionada a uma letra que lembra o uso terapêutico do medicamento. Por exemplo, o item PS lembra psicofármacos, sedativos. Também procura juntar um número razoável de produtos em cada item para facilitar a busca. Essa classificação foi adaptada da classificação ATC por Zanini *et al*, priorizando o uso terapêutico dos medicamentos e, quando

conveniente, mudando algumas letras para adaptar a primeira letra inicial à língua portuguesa. Por exemplo, na classificação ALFA a medicação para tratamento sintomático da dor é classificada em separado das demais, incluindo analgésicos e anestésicos. Na classificação ATC, os analgésicos são incluídos como medicamentos ativos no Sistema Nervoso (ZANINI *et al.* 1997).

A classificação ATC, que agrupa fármacos na mesma espécie química estrutural, é excelente para a análise científica dos medicamentos disponíveis. No entanto, a classificação ALFA, que agrupa os medicamentos a outros com a mesma utilização (indicação semelhante) e com menor influência da estrutura molecular, tem mais adequado formato para comparar preços.

4.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

4.3.1 INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS DISPONIBILIZADOS NO MERCADO BRASILEIRO

Para a coleta de dados de antidepressivos existentes no mercado brasileiro, foi utilizado o banco de dados desenvolvido por Zanini e Wadt para suporte das edições do Guiamed (Guia de Medicamentos) e Dicionário de Genéricos (ZANINI *et al.*, 1997a, 2001a).

Esta base de dados é fundamentada na utilização da denominação genérica da molécula ativa, pela classificação terapêutica ALFA (ZANINI *et al.*, 1997a).

Todos os medicamentos trazem informações que detalham suas características de:

identificação	marca, forma farmacêutica, embalagem, indústria produtora, medicamento de referência
uso terapêutico	formulação, via de administração, classe terapêutica ALFA; tipo de uso (agudo, crônico e longo), tipo de

	receituário
dosagem	concentração, número de unidades, posologia usual etc...

A base de dados é continuamente atualizada conforme o lançamento de novas especialidades farmacêuticas no mercado.

4.3.2 PREÇOS DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

Para as comparações de preço foram utilizados os valores divulgados nas edições 118^a, 130^a, 142^a, 154^a, respectivamente para os meses de junho dos anos 2001, 2002, 2003 e 2004 da revista editada pela Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico (ABCFARMA), revista essa dirigida ao comércio varejista de medicamentos (farmácias e drogarias) de todo o país. Dentre os diversos valores divulgados, foi adotado o preço máximo ao consumidor (PMC) sob a taxa de 18% de ICM, que é a taxa vigente no Estado de São Paulo.

O preço máximo ao consumidor (PMC) foi regulamentado através da Portaria Nº 37 de 1992, de âmbito do Ministério da Economia, Fazenda e Planejamento.

Neste trabalho foram adotados para efeitos de comparação os preços máximos ao consumidor, preço de referência oficial, relativos a alíquota de 18%, sem quaisquer ônus adicional ou desconto promocional.

4.3.3 PROPORÇÃO DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS POR SUB-CLASSE TERAPÊUTICA NO MERCADO VAREJISTA

A participação da classe terapêutica de antidepressivos e respectivas subclasses foi coletada através de sistema de captura de informações junto ao mercado varejista da Funcional Card Ltda, mediante prévia autorização da empresa (anexo 11). A Funcional Card é uma empresa brasileira especializada no gerenciamento de

benefícios de farmácia. Essa atividade é habitualmente conhecida pela sigla em inglês “PBM” (*Pharmacy Benefit Management*). A companhia, em junho de 2003, atuava em todo território nacional, dispondo de informações de consumo acumuladas ao longo dos últimos 4 anos de uma população média entre 50.000 pessoas no início do período a 150.000 por ocasião do final desta pesquisa, obtidas de forma eletrônica no instante da aquisição dos medicamentos pelo consumidor nos varejistas (drogarias e farmácias) de sua rede credenciada.

A metodologia empregada pela Funcional Card registra todas as vendas por seu sistema relacionando-as com bases de dados de medicamentos. Para este estudo, foram cedidas as quantidades comercializadas de cada apresentação de medicamentos classificados como medicamentos antidepressivos, nos anos de 2001, 2002 e 2003.

4.3.4. NÚMERO NECESSÁRIO PARA TRATAR (NNT)

Neste trabalho considerou-se como indicador de efetividade para os cálculos de custo de tratamento da distímia, os valores de NNT (número necessário para tratar), encontrados na revisão sistemática do Prof. Dr. Maurício Silva de Lima intitulada, “*Drugs versus placebo for dysthymia*”, publicada pela COCHRANE LIBRARY em 2000.

Nesta revisão a metodologia empregada foi bastante criteriosa, evitando-se os problemas de viés. Foi realizada uma busca abrangente de todos os ensaios clínicos randomizados nos quais qualquer psicofármaco fosse comparado com placebo no tratamento da distímia. Essa estratégia de pesquisa gerou 5513 referências, aonde foram localizados 15 ensaios clínicos que preencheram todos os critérios de inclusão e que apresentavam ao menos um desfecho clínico que pudesse ser combinado com os demais estudos através de metanálise. No geral, o tratamento farmacológico mostrou ser superior ao placebo, com resultados estatisticamente significativos

para todos os grupos de drogas. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre drogas e entre classes de drogas, relativas às respostas clínicas, apenas no que se refere aos perfis de efeitos colaterais. Calculado a partir do inverso das diferenças de riscos entre os grupos, o NNT expressa o número de pacientes que precisa-se tratar para obtenção de um sucesso clínico. No caso da distímia o NNT quando comparado ao placebo mostrou os seguintes valores:

- ◆ 4,3 para os tricíclicos;
- ◆ 4,7 para os serotoninérgicos;
- ◆ 2,9 para os Inibidores da MAO;
- ◆ 3,9 para as outras drogas agrupadas.

4.4 ORGANIZAÇÃO DA BASE DE DADOS

4.4.1. TABELA DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

A partir do banco de dados de Zanini e Wadt, foi desenvolvida uma tabela (anexo 1) contendo informações sobre todas as especialidades farmacêuticas de antidepressivos no mercado varejista brasileiro sejam medicamentos de referência, similares e/ou genéricos, cujos preços ao consumidor estavam disponíveis nas edições da revista ABCFARMA dos meses de junho dos anos de 2001 a 2004. Foram excluídos os produtos em forma farmacêutica para administração em crianças.

Foram compilados os seguintes dados na construção desta tabela (anexo 1):

- ◆ Levantamento de todas as especialidades farmacêuticas comerciais disponíveis no mercado varejista, cujos princípios ativos são objeto de estudo;

- ◆ Identificação das subclasses terapêuticas para cada um dos princípios ativos e especialidades farmacêuticas listados;
- ◆ Coleta de PMC (preço máximo ao consumidor) a partir da ABCFARMA para os anos de 2001, 2002, 2003 e 2004, nos meses de junho.

4.4.2 TABELA DOS FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS COM RESPECTIVAS DDD.

Foi desenvolvida uma tabela (anexo 2) de fármacos antidepressivos, agrupadas de acordo com suas subclasses, contemplando os seguintes dados:

- princípio ativo;
- denominação comum internacional (DCI);
- subclasse terapêutica;
- classificação ALFA;
- classificação ATC;
- dose diária definida (DDD) padronizadas no ATC Index.

4.4.3 CÁLCULO DO PREÇO DIÁRIO DE TRATAMENTO DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS DE ANTIDEPRESSIVOS

Para estimar custos diários do tratamento medicamentoso, foi utilizada a Dose Diária Definida, abreviada como DDD, conforme o conceito desenvolvido pelo *Norwegian Medicinal Depot (NMD)*.

O método relaciona a miligramagem e quantidade de unidades de cada especialidade farmacêutica. Para cada apresentação foram realizadas as seguintes etapas de cálculo:

- quantidade de princípio ativo total = concentração de princípio ativo multiplicado pela quantidade de unidades da embalagem;

- quantidade de DDD da embalagem = quantidade de princípio ativo total dividido pelo respectivo valor da DDD padronizado (anexo 2);
- preço da DDD da especialidade = preço da embalagem dividida pela quantidade de DDD da embalagem.

A partir do preço das DDD de cada produto, foram calculados os preços médios, menor, maior e desvio padrão das DDD relativos aos valores praticados em junho dos anos de 2001, 2002, 2003 e 2004, agrupados por princípio ativo (anexos 3, 4, 5 e 6).

A partir do preço das DDD de cada produto, foram calculados os preços médios, menor, maior e desvio padrão das DDD relativos aos valores praticados em junho dos anos de 2001, 2002, 2003 e 2004, agrupados por subclasses terapêuticas (anexos 7, 8, 9 e 10).

Os preços obtidos representam a média aritmética entre as apresentações de medicamentos disponíveis no mercado desconsiderando volumes de venda.

4.4.4 CÁLCULO DOS PREÇOS MÉDIOS PONDERADOS EM DDD DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS NO MERCADO BRASILEIRO

Os preços da DDD ponderados por subclasse terapêutica foram obtidos correlacionando as quantidades de DDD por cada embalagem com respectivos dados de consumo cedidos pela Funcional Card (4.3.3), conforme as seguintes etapas de cálculo, relativos aos anos de 2001, 2002 e 2003:

- quantidade de DDD comercializada de cada produto = quantidade de DDD da embalagem multiplicada pela quantidade comercializada nos anos de 2001, 2002 e 2003;
- quantidade de DDD comercializada de cada subclasse terapêutica = a soma das quantidades de DDD comercializadas dos produtos de uma mesma subclasse terapêutica nos anos de 2001, 2002 e 2003;

- dispêndio total de cada produto = PMC de junho nos anos de 2001, 2002 e 2003 multiplicado pela respectivas quantidades comercializadas;
- dispêndio total de cada subclasse terapêutica = a soma do dispêndio total dos produtos de uma mesma subclasse terapêutica nos anos de 2001, 2002 e 2003;
- preço médio ponderado da DDD cada subclasse terapêutica = dispêndio total de dividido por quantidade de DDD comercializada de cada subclasse terapêutica.

4.4.5 CÁLCULO DO CONSUMO PONDERADO DE DDD DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS NO MERCADO BRASILEIRO

A partir dos dados de consumo por apresentação cedidos pela Funcional Card foram calculadas as proporções de utilização da quantidade de DDD agrupadas por subclasse terapêutica. Esta forma reflete a participação de cada subclasse de antidepressivos no mercado varejista brasileiro segundo prescrições médicas.

- quantidade total = a soma das quantidades de DDD comercializadas de todos os medicamentos antidepressivos (sem considerar subclasses)
- proporção de consumo de DDD das subclasses terapêuticas = quantidade de DDD comercializadas de cada subclasse dividida pela quantidade total multiplicado por 100 %.

4.4.6 CÁLCULO DO PREÇO DO TRATAMENTO PARA OBTENÇÃO DE UM SUCESSO CLÍNICO (ARITMÉTICO E PONDERADO).

A partir dos valores de NNT para cada subclasse terapêutica de antidepressivos e dos preços médios da DDD das subclasses de medicamentos antidepressivos (valor de junho de 2004), foram obtidas as projeções dos preços médios diários e mensais para obtenção de um sucesso clínico.

4.5 APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Os dados serão apresentados com auxílio de tabelas e figuras, resumindo e agrupando informações obtidas diretamente em consultas na base de dados tipo MS Access, ou com auxílio de planilhas do programa MS Excel.

Para avaliação, foram consideradas todas as especialidades farmacêuticas envolvidas neste estudo, contendo marca, forma farmacêutica, apresentação, indústria fabricante, composição, subclasse terapêutica e preços para o mês de junho dos anos 2001, 2002, 2003 e 2004.

Os dados obtidos de preços médios da DDD de fármacos antidepressivos serão agrupados por princípio ativo e por subclasse terapêutica para os anos de 2001, 2002, 2003 e 2004.

Serão obtidos os preços do tratamento diário e mensal médio para obter um caso de sucesso clínico no tratamento da distímia.

Será analisada a variação de preços e consumo dos medicamentos antidepressivos no mercado varejista nos anos de 2001, 2002, 2003 e 2004

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Da pesquisa resultará texto para informação, que será utilizada para fins científicos. O pesquisador principal e co-autor (orientador) deterão os direitos autorais pelos resultados obtidos.

5. RESULTADOS

5.1 PREÇOS DAS DDD DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS DE ANTIDEPRESSIVOS NO MERCADO VAREJISTA

Os resultados consolidados contendo os preços médios para cada fármaco antidepressivo nos anos de 2001, 2002, 2003, 2004 são apresentados na tabela 1 abaixo. O número de apresentação representa o número de produtos comerciais de um mesmo princípio ativo existente no mercado varejista.

Tabela 1 Preços médios da DDD dos fármacos antidepressivos. –

Fármaco	junho de 2001		junho de 2002		junho de 2003		junho de 2004	
	n apres	Valor	n apres	Valor	n apres	Valor	n apres	Valor
amineptina	2	R\$ 1,15	2	R\$ 1,25	2	R\$ 1,33	2	R\$ 1,36
bupropiona	1	R\$ 2,06	3	R\$ 2,26	3	R\$ 2,73	4	R\$ 2,73
citalopram	2	R\$ 3,64	2	R\$ 3,76	10	R\$ 3,11	16	R\$ 2,95
clomipramina	3	R\$ 2,83	4	R\$ 2,86	6	R\$ 3,50	7	R\$ 3,83
escitalopram					2	R\$ 4,43	2	R\$ 4,77
fluoxetina	38	R\$ 2,00	51	R\$ 2,23	48	R\$ 2,34	50	R\$ 2,48
fluvoxamina	2	R\$ 2,96	3	R\$ 3,22	3	R\$ 3,83	2	R\$ 4,15
imipramina	4	R\$ 0,64	9	R\$ 0,63	7	R\$ 0,76	7	R\$ 0,82
maprotilina	2	R\$ 3,06	4	R\$ 2,66	4	R\$ 2,98	2	R\$ 4,34
mianserina	1	R\$ 3,73	3	R\$ 2,84	2	R\$ 3,74	1	R\$ 5,30
milnaciprana			2	R\$ 3,96	3	R\$ 4,79	3	R\$ 5,18
mirtazapina	4	R\$ 4,53	6	R\$ 4,72	4	R\$ 5,74	7	R\$ 6,06
moclobemida	3	R\$ 3,16	5	R\$ 2,65	4	R\$ 2,95	4	R\$ 3,11
nefazodona	2	R\$ 6,01	2	R\$ 6,24	2	R\$ 7,44	2	R\$ 8,07
nortriptilina	5	R\$ 2,34	5	R\$ 2,57	5	R\$ 2,97	5	R\$ 3,22
paroxetina	10	R\$ 2,49	11	R\$ 2,60	12	R\$ 3,03	14	R\$ 3,09
reboxetina	1	R\$ 5,63	1	R\$ 6,19	1	R\$ 7,48	1	R\$ 8,06
sertralina	16	R\$ 2,68	22	R\$ 2,68	22	R\$ 3,14	25	R\$ 3,30
tianeptina	1	R\$ 3,84	1	R\$ 4,12	1	R\$ 4,92	2	R\$ 5,20
tranilcipromina	1	R\$ 0,64	1	R\$ 0,67	1	R\$ 0,80	1	R\$ 0,86
trazodona	1	R\$ 2,36	1	R\$ 2,56	1	R\$ 3,09	1	R\$ 3,33
venlafaxina	7	R\$ 4,65	7	R\$ 5,11	7	R\$ 6,17	9	R\$ 6,13

Os resultados consolidados contendo os preços médios dos fármacos antidepressivos agrupados por subclasse nos anos de 2001, 2002, 2003 e 2004 são apresentados na tabela 2 abaixo e na figura 1.

Tabela 2 Preços médios da DDD das subclasses de antidepressivos - PMC de junho de 2001, 2002, 2003 e 2004

Subclasse terapêutica	jun. - 2001		jun. - 2002		jun. - 2003		jun. - 2004	
	apres.	Valor	apres.	Valor	apres.	Valor	apres.	Valor
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	4	R\$ 2,53	6	R\$ 2,32	5	R\$ 2,52	5	R\$ 2,66
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	22	R\$ 1,72	32	R\$ 1,65	33	R\$ 2,08	34	R\$ 2,25
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	68	R\$ 2,31	89	R\$ 2,46	97	R\$ 2,78	109	R\$ 2,89
Diversos (atípicos)	18	R\$ 4,46	26	R\$ 4,33	24	R\$ 5,27	30	R\$ 5,58

Figura 1 - Preços médios da DDD por subclasses de antidepressivos de 2001, 2002 2003 e 2004

5.2 PREÇOS MÉDIOS PONDERADOS DAS DDD DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

Os preços ponderados das DDD para os anos de 2001, 2002 e 2003, segundo proporção de consumo, fornecida pela Funcional Card, no mercado varejista e preços praticados na boca do caixa, são apresentados na tabela 3 e figura 2 abaixo.

Tabela 3 Preços médios ponderados da DDD por subclasses de antidepressivos – consumo de 2001, 2002 e 2003.

Subclasse terapêutica	Valor 2001	Valor 2002	Valor 2003
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	R\$ 2,41	R\$ 2,72	R\$ 2,75
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	R\$ 1,68	R\$ 1,73	R\$ 1,83
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	R\$ 2,20	R\$ 2,31	R\$ 2,69
Diversos (atípicos)	R\$ 4,14	R\$ 4,50	R\$ 5,02

Figura 2 - Preços médios ponderados da DDD por subclasses de antidepressivos – consumo de 2001, 2002 e 2003.

5.3 PROPORÇÃO DE CONSUMO EM QUANTIDADE DE DDD DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS DO MERCADO

As proporções de consumo a partir da quantidade de DDD prescritas de medicamentos antidepressivos, segundo a Funcional Card, das subclasses em relação a classe total são apresentadas na tabela 4 e figura 3

Tabela 4 Proporção das DDD prescritas por subclasses de antidepressivos – consumo de 2001, 2002 e 2003

Subclasse terapêutica	2001	2002	2003
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	0,5%	0,1%	0,6%
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	31,0%	26,2%	20,0%
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	58,5%	62,9%	64,9%
Diversos (atípicos)	9,9%	10,8%	14,5%

Figura 3 - Proporção da DDD prescritas por subclasses de antidepressivos – consumo de 2001, 2002 e 2003.

5.4 PREÇO DO TRATAMENTO PARA OBTENÇÃO DE UM SUCESSO CLÍNICO (NNT)

Os preços médios de tratamento, considerando-se junho, de 2004 para obtenção de um sucesso clínico por subclasses terapêuticas, conforme seus respectivos valores de NNT, estão apresentados na tabela 4 para um dia de tratamento e um mês de tratamento.

Tabela 5 Projeção do preço médio diário e mensal

Subclasse terapêutica	NNT	Preço p/ 1 sucesso	
		valor diário	valor mensal
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	2,9	R\$ 7,72	R\$ 231,68
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	4,3	R\$ 9,69	R\$ 290,75
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	4,7	R\$ 13,57	R\$ 407,09
Diversos (atípicos)	3,9	R\$ 21,75	R\$ 652,48

5.5 VARIAÇÃO DE PREÇOS DA DDD DOS MEDICAMENTOS ANTIDEPRESSIVOS

Figura 4– Preços médios simples e ponderados por subclasse terapêutica.

A variação dos preços médios simples e ponderados das DDD de junho relativas aos anos de 2001, 2002, 2003 e 2004 são apresentadas respectivamente nas tabelas 6 e 7 e figura 5 abaixo.

Tabela 6 Variação dos preços médios simples da DDD (2001 e 2004).

Subclasse terapêutica	2002/2001	2003/2002	2004/2003
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	-8,3%	8,6%	5,6%
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	-4,1%	26,1%	8,2%
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	6,5%	13,0%	4,0%
Diversos (atípicos)	-2,9%	21,7%	5,9%

Tabela 7 Variação dos preços ponderados da DDD (2001 e 2003).

Subclasse terapêutica	2002/2001	2003/2002
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	12,7%	1,1%
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	3,0%	5,9%
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	5,2%	16,1%
Diversos (atípicos)	8,7%	11,5%

Figura 5 – Variação das médias dos preços simples e ponderados por subclasse terapêutica.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A posologia em pacientes com distímia segue praticamente, os mesmos parâmetros da depressão maior. No entanto, não existe um consenso comum com relação a doses fixas e pré-determinadas a serem utilizadas no início da terapia.

Por exemplo, tem-se demonstrado a eficácia de antidepressivos tricíclicos, em doses que variam de 150 a 300 mg/dia. Outros estudos mostram a superioridade em relação ao placebo, em doses que vão de 300 a 900 mg/dia para moclobemida, 100 a 200 mg/dia para sertralina e 20 a 50 mg/dia para paroxetina (CORDAS, A.; NARDI, A.; MORENO, R., 2002).

Diante desta dificuldade de parametrizar doses para cada fármaco, optou-se pela escolha da DDD, que é a dose média diária suposta do fármaco quando utilizado para sua principal indicação. É uma unidade técnica internacional de medida de consumo do medicamento, que se estabelece de maneira arbitrária, segundo as recomendações das publicações científicas e do laboratório fabricante, e também, pela experiência acumulada com cada produto (CASTRO, L., 2000).

A estratégia de agrupar os antidepressivos por subclasses, possibilitou a obtenção de consumo de cada subclasse dentro da classe total de antidepressivos no mercado varejista, bem como a variação das mesmas no decorrer dos anos incluídos neste trabalho. Segundo dados obtidos de farmácias comunitárias, através do sistema de computação de dados da Funcional Card para captura de informações, a dispensação da classe total de antidepressivos nos pontos de venda representa próximo de 3,4% do faturamento total de medicamentos, mantendo clara tendência de crescimento de sua participação. É necessário, no entanto, esclarecer que o resultado tem restrições, pois as estatísticas apresentadas correspondem ao mercado varejista de medicamento, cujos usuários são igualmente beneficiários de algum tipo de serviço de saúde patrocinado por seus empregadores. Assim sendo, os dados de participação refletem as prescrições oriundas do serviço de medicina privada, podendo ser

diverso do que ocorre com a grande maioria da população que recorre ao serviço público.

Considerando ainda que o serviço público é propenso ao uso de formulários restritos, os achados deste estudo relacionados com a participação no mercado devem ser vistos com ressalvas se forem extrapolados como preços praticados no serviço público.

De qualquer forma, essa tendência de crescimento da classe de medicamentos antidepressivos, observada no estudo coincidem com os dados internacionais que apontam para um aumento da depressão de forma a tornar-se a segunda causa de incapacitação em 2020 (WHO, 2004). Por conseguinte, é esperado que a classe de antidepressivos torne-se mais expressiva, ano após ano, dentro do mercado varejista.

Observa-se, que em termos de número de drogas disponíveis, houve considerável ampliação do arsenal terapêutico, tanto com a expansão do número de compostos dentro do mesmo grupo farmacológico, como surgimento de drogas com perfil de ação diferente das originais. Já quanto à eficácia, testes controlados mostram que os compostos mais recentes muito pouco acrescentaram aos originais, embora a experiência clínica sugere que muitos deles são realmente mais seletivos, levando à maior tolerabilidade e aderência ao tratamento (GORENSTEIN, C.,1999).

Em decorrência desta melhor tolerabilidade, notou-se pelos dados de consumo obtidos neste trabalho, a classe dos antidepressivos IRSS representando a maior fatia deste mercado, seguida dos antidepressivos ADTs, antidepressivos de nova geração e por último os IMAO. É esperado que os de nova geração, tendam a tornar-se cada vez mais expressivos, uma vez que aliam eficácia dos ADTs, à um perfil de efeitos adversos compatíveis com os IRSS.

Os dados da proporção de consumo da quantidade de DDD dispensadas no mercado varejista que mostram esta tendência, podem ser visualizados na figura 3 e na tabela 4.

Enquanto os ADTs perderam participação, recuando de 31,0% para

20,0%, os IRSS cresceram de 58,5% para 64,9% e os atípicos, de 9,9% para 14,5%. Ou seja, num pequeno período de 3 anos, o segmento dos “atípicos” experimentou um crescimento de cerca de 45%, justamente o segmento com mais lançamentos recentes e provavelmente maior esforço publicitário por parte dos fabricantes.

Os IMAO, por sua vez, representam uma fatia diminuta do mercado, provavelmente pelas limitações de interação com outros medicamentos e alimentos contendo tiramina, o que traz riscos elevados de hipertensão. Este é o principal fator que causou o seu uso clínico entrar em declínio. A vantagem especial alegada para os novos MAOI reversíveis, como a moclobemida, é que estas interações são reduzidas.

É importante ter-se em mente que, perfil de tolerabilidade superior está relacionado com maior aderência do paciente ao tratamento, o que resultará em maior efetividade. Assim, embora a eficácia clínica global estabelecida em ensaios clínicos bem controlados, seja praticamente a mesma para todas as classes de antidepressivos, a efetividade que mostra o real efeito da intervenção quando utilizada nas circunstâncias usuais é bastante diferente.

Segundo Polanczyk e Ribeiro (1998), apesar dos ensaios clínicos randomizados serem os estudos mais adequados para avaliar a eficácia de intervenções ou tratamentos, e extrapolação dos seus resultados para análises de custo-efetividade apresenta algumas vantagens e desvantagens. No caso de populações selecionadas para ensaios clínicos, os pacientes elegíveis para um ensaio podem ter um desfecho clínico natural melhor que os pacientes não elegíveis.

Pode-se dessa forma pressupor, que quando falamos em valores de NNT, exista uma relativa diferença entre os NNT obtidos com dados de pesquisa clínica e o que ocorre na prática médica. Na pesquisa clínica, os pacientes mantêm o tratamento apesar dos efeitos adversos, enquanto na prática médica, poderá ocorrer menor adesão impossibilitando o término do tratamento (ex: efeitos anticolinérgicos dos tricíclicos). Entretanto a literatura é pobre em pesquisas controladas de adesão ao paciente em condições de rotina de atendimento

médico. Assim se tivéssemos valores de NNT para estudos observacionais, provavelmente teríamos dados bem diferentes aos encontrados neste estudo, em favor dos medicamentos antidepressivos mais recentes, com perfil de tolerabilidade superiores.

É necessário que se observe atentamente o que está acontecendo com o paciente em termos de efeitos colaterais, pois todo medicamento tem riscos potenciais que variam em frequência e gravidade. Cada paciente é uma caixa de surpresas, pelas suas condições biológicas no momento da consulta, pelos hábitos que não relata, pelas tensões e condições econômicas e, principalmente, pelo seu patrimônio genético. Assim a justificativa para o uso de um fármaco reside no fato de que seus benefícios superem seus riscos potenciais para que o tratamento tenha sucesso (ZANINI, A.C., 1997).

Com relação aos valores de NNT utilizados nesse trabalho, oriundos de ensaios clínicos controlados, notou-se pequena variação entre as subclasses. Observamos assim, uma variação favorável para os IMAOs e para os ADTs com valores de NNT de 2,9 e 4,3, respectivamente, um pouco menores que os IRSS cujo valor é de 4,7 para este indicador. Estes valores estão de acordo com dados de literatura que mostram a eficácia dos medicamentos antigos sendo superior aos ISSR. Mas como mencionado acima, se realizássemos estudos observacionais mostrando o real efeito da intervenção quando utilizada nas circunstâncias usuais ou seja, “a vida como ela é” obteríamos dados de efetividade, aonde a adesão do paciente ao tratamento em decorrência dos efeitos adversos de cada subclasse, seria um fator de impacto relevante. Provavelmente teríamos valores a favor dos ISSR.

Reportando-nos novamente à literatura, justificamos o valor de NNT igual a 3,9 para os antidepressivos atípicos, pois foram justamente desenvolvidos na tentativa de aliar o amplo espectro de ação dos ADTs e IMAOs (eficácia) com o alto perfil de tolerabilidade dos ISSR. Observamos dessa forma um valor de NNT para esta subclasse mais próximo aos antidepressivos antigos.

Este trabalho procurou estimar e comparar os preços médios das DDDs disponíveis no mercado, conforme publicação da revista ABCFARMA, aos preços

das DDDs de fato praticados no mercado varejista, levando-se em conta a proporção de consumo detectadas pela Funcional Card Ltda..

Este procedimento mostrou-se pertinente, pois sabe-se que o preço máximo ao consumidor, em boa parte das transações, recebe algum nível de abatimento no momento da venda ao consumidor. Particularmente nos grandes centros esta prática é bastante usual. Além disso, a revista ABCFARMA trás todas as opções de apresentações, porém muitas nem sequer são comercializadas em quantidades representativas, mas na média simples, sem considerar o consumo real, são capazes de influenciar no preço calculado mesmo se não é comercializado.

Esta pesquisa revelou que as diferenças entre preços médios simples e preços médios ponderados, para cada uma das subclasses terapêuticas, não apresentou um padrão consistente. Como demonstrado na figura 4 e nas tabelas 2 e 3, os preços médios simples foram mais altos que os ponderados em alguns casos, e em outros, justamente o contrário. Por vezes, a mesma subclasse comportou-se de formas inversas em anos diferentes.

Desta forma, podemos considerar que o uso de qualquer das duas fontes de preços, desde que calculadas através da DDD para equacionar as variáveis de concentração e de embalagens disponíveis no mercado, é plausível na projeção dos preços diários e mensais, tanto por indivíduo como para obtenção de um sucesso clínico.

Com relação ao valor diário para obtenção de um sucesso clínico, por subclasse terapêutica, verificaram-se números maiores tanto para os IRSS, como para os atípicos, apesar de índices de NNT muito semelhantes. Esse valor levou em conta os diferentes preços dos medicamentos antidepressivos e seus respectivos valores de NNT.

Como os preços médios de DDD mostram-se maiores para os ISRR e atípicos, o valor diário para um sucesso clínico tornou-se mais elevado nestas subclasses, sendo 13,57 para os ISRR, e 21,75 para os atípicos. Nota-se ainda que, entre estas, o valor para os atípicos é ainda maior, provavelmente, por tratar-se de uma subclasse com os grandes lançamentos de mercado. Para os ADTs e

IMAOs temos valores de 9,69 e 7,72, respectivamente.

Quando confrontamos os valores mensais para obtenção de um sucesso clínico nos deparamos com diferenças bastante significativas entre as subclasses. Tomando-se como referência o valor do salário mínimo atualmente vigente de R\$ 260,00, nota-se que a utilização de subclasses mais recentes como os ISRR e Atípicos, com valores mensais de R\$ 407,09 e R\$ 652,48, respectivamente, é bastante irreal para a maioria da população, que depende de saúde pública.

No Brasil, onde são proporcionalmente poucos os benefícios públicos ou privados com relação às necessidades de medicamentos, a maior parte do consumo acontece pela aquisição dos medicamentos através da rede varejista. Neste contexto, e considerando a baixa renda média das famílias brasileiras, o salário mínimo torna-se bom parâmetro para estimar a capacidade de consumo dos pacientes.

Segundo LISBOA *et al.* (2001), o gasto médio mensal em medicamentos das pessoas que realizaram compras de medicamentos, em 1998, com renda familiar entre 1 e 40 salários mínimos, variou entre R\$ 23,98 na Região Nordeste e R\$ 77,81 na Região Sudeste. Por estes dados, a média geral de custo mensal encontrado entre os medicamentos inovadores (R\$ 222,00), é maior que os gastos médios com medicamentos, mesmo nas faixas de renda mais consumidoras.

Portanto, o uso de medicamentos inovadores, representaria um aumento de despesas no orçamento de pessoas com renda familiar em torno de um salário mínimo.

Para os dois maiores pagadores de serviços médicos no Brasil, o Sistema Único de Saúde e os planos de saúde, os custos relacionados à saúde têm atingido patamares insustentáveis, havendo a necessidade de otimização dos recursos.

Assim são fundamentais programas de gerenciamento de doenças aonde profissionais da saúde com condições técnicas, participem do processo de avaliação dos custos de suas intervenções para a tomada de decisões.

Observou-se também, que a variação dos preços ponderados ao longo dos anos pesquisados aponta um crescimento do preço médio das subclasses de IRSR e Atípicos na ordem de 2 a 3 vezes mais que os ADTs, o que vem ratificar a migração para estas subclasses em termos de consumo em medicamentos, como já referido anteriormente.

Neste contexto, os lançamentos recentes de antidepressivos apontam que os investimentos da indústria farmacêutica em novos medicamentos estão ligados ao mercado potencial de suas indicações terapêuticas e às alternativas de concorrentes existentes no mercado, mas sempre focados em segmentos que oferecem maior margem de lucro, como por exemplo as doenças mentais cardiovasculares e oncológicas.

Segundo a Organização Mundial da Saúde, até o ano de 2020, as doenças crônicas representarão a principal fonte de morbidade e incapacidade para a população mundial. Em termos gerais, responderão por 2/3 dos impactos provocados pelas doenças em termos globais gerando enormes custos financeiros e sociais para os governos e sociedades nacionais. Dentre as doenças crônicas destacamos o diabetes, doenças cardíaco-pulmonares, doenças mentais, infecção pelo HIV e a AIDS. Somente as doenças mentais responderão pela geração de 1/3 do total de incapacitados cronicamente (WHO, 2003).

Os transtornos mentais e de comportamento, estão presentes a qualquer momento em cerca de 10% da população adulta. Aproximadamente 20% de todos os pacientes atendidos por profissionais de atenção primária de saúde têm um ou mais transtornos mentais e comportamentais. Uma ou mais famílias provavelmente terão pelo menos um membro com um distúrbio mental ou de comportamento. Essas famílias proporcionam não somente apoio físico e emocional, mas arcam também com o impacto negativo do estigma e da discriminação. Já se estimou que, em 1990, os transtornos mentais e comportamentais foram responsáveis por 10% do total de AVAI (AVAI referentes a uma doença são a soma dos anos de vida perdidos em virtude da mortalidade prematura na população e os anos perdidos em virtude da incapacidade pela incidência de enfermidades na população). Essa proporção chegou a 12% no ano

de 2000 e, até o ano de 2020, projeta-se um crescimento da carga representada por esses transtornos para 15%. Os fatores associados com a prevalência, a manifestação e a progressão dos transtornos mentais e comportamentais compreendem a pobreza, o sexo, a idade, os conflitos e catástrofes, graves doenças físicas e o ambiente familiar e social (WHO,2003).

Recente estudo realizado no Canadá, sobre o aumento do uso de antidepressivos naquele país, constatou que, de 1981 a 2000, o total de prescrições aumentou de 3,2 para 14,5 milhões. O maior aumento de prescrições, observou-se para os ISSR (inibidores da recaptura de serotonina), tendo sido de 6,7 milhões. Concluiu-se que os custos para farmacoterapia da depressão têm aumentado acima das taxas de inflação e, espera-se que para o ano de 2005, os valores excedam 1,2 bilhões de dólares (HEMELS M.E. *et al*, 2002).

Estima-se que este aumento de custos seja conseqüência da maior disponibilidade de produtos novos com perfis superiores de eficácia e segurança. Assim aumentando-se o número de usuários, aumentam-se os custos (HEMELS, M.E. *et al*, 2002).

Neste contexto, parece não haver dúvida de que, a inclusão da distímia entre os transtornos de humor representou um grande avanço no tratamento dos pacientes cronicamente deprimidos. Muitos pacientes, anteriormente vistos como portadores de perturbação caracterológica (transtorno de caráter depressivo), e caracteristicamente resistentes às abordagens psicoterapêuticas tradicionais, passaram a ser abordados dentro da perspectiva terapêutica das doenças afetivas, resultando em um aumento do interesse na abordagem farmacológica nesse grupo de pacientes (LIMA,M.; 2003).

Dados como estes apontam uma tendência clara da ascensão da classe de antidepressivos, verificado tanto pela prevalência crescente dos transtornos mentais, como pela descoberta e o uso de novos medicamentos que contribuem de maneira importante para o tratamento de doenças médicas preocupantes.

Atualmente, no Brasil estão disponíveis 23 opções de princípios ativos e 92 marcas em 202 apresentações diferentes (ZANINI e WADT,2004). É uma das

classes terapêuticas com maior concorrência entre marcas e opções de fármacos, característica estimulada pelo consumo crescente em todo mundo.

O cenário de fármacos “inovadores” é aproveitado com maestria por parte dos fabricantes, que convencendo os prescritores das vantagens de seus produtos, multiplicam exponencialmente o consumo de seus produtos. Nos Estados Unidos, o incremento de novos medicamentos mais caros foi responsável por 36% de toda a variação de gastos com medicamentos em 2000 e, 24% em 2001 (DRUG BENEFIT TRENDS, 2002).

De modo geral, os consumidores ao redor do mundo estão fazendo uso de medicamentos mais caros, o que certamente afeta seus orçamentos familiares, e, diretamente ou então, os orçamentos das instituições que os atendem (tabela 1).

Nota-se pela figura 1 e tabela 2 os preços médios dos antidepressivos atípicos (nova geração), não só mais elevados como em ascensão no decorrer dos últimos anos.

Com relação às variações de preço, não se encontrou um padrão de avanço no preço médio simples da DDDs maior para as classes mais modernas. Entretanto, os preços médios das DDDs ponderada, que refletem o mercado real, apontam para uma inflação bem maior para ISSR e Atípicos. Portanto, é presumível que no futuro os preços das terapias medicamentosas adotadas na prática deva subir muito mais rápido que a média das opções (tabelas 7 e 8).

No caso do tratamento medicamentoso da distímia no Brasil, bem como para outras variações de depressão, percebe-se uma tendência de consumo para as classes de antidepressivos mais novos e mais caros, muito provavelmente, em função de perfis de tolerabilidade melhores, o que conseqüentemente, implica em uma adesão maior por parte do paciente.

No entanto, verificamos pelo estudo realizado, que a eficácia é muito semelhante para todas as classes, e, portanto passível de melhora do quadro depressivo, demonstrado pelos valores próximos de NNT para todas as classes de antidepressivos (tabela 5).

Desta forma devemos considerar, que em termos de saúde pública, é

fundamental instituir uma “terapia de passos” (*step therapy*), ou seja, uma política em que se inicie o tratamento com fármacos tradicionais, menos onerosos e tão eficazes quanto os demais. Conforme tolerabilidade e eficiência, pode-se modificar a medicação. Deixar-se-iam as opções mais onerosas, para casos mais resistentes, em que após várias tentativas, ainda assim, efeitos adversos impossibilitem o prosseguimento do tratamento.

Na avaliação de intervenções utilizadas na promoção da saúde, além da segurança, da eficácia (“a intervenção funciona em condições ideais?”), da efetividade (“a intervenção funciona na condições do dia-a-dia?”) deve-se acrescentar a questão da eficiência. A essência deste elemento é avaliada através da pergunta: “Estamos obtendo o melhor benefício pelos recursos que estamos utilizando”?

Fármacos mais recentes possuem de fato um perfil de tolerabilidade melhor, mas não está ainda bem determinado qual seria o tratamento com maior expectativa de sucesso e menor incidência de reações adversas. Essa informação poderá ser obtida por análises do tipo “custo-utilidade” aonde a preferência do indivíduo é mensurada por técnicas de entrevistas, que estimam o valor de bens ou serviços que não possuem preços de venda no mercado.

De qualquer forma, ainda não existem estudos ou revisões sistemáticas que possam sugerir o antidepressivo ideal, capaz de aliar eficácia, reações adversas mínimas e baixo custo. Conforme referido anteriormente, apesar dos ensaios clínicos randomizados serem os estudos mais adequados para avaliar a eficácia de intervenções ou tratamentos, não se pode extrapolar para os resultados obtidos na rotina de atendimento clínico (POLANCZYK, C., RIBEIRO, J., 1998).

Assim no momento da prescrição pelo psiquiatra ou clínico geral, a pergunta “*qual o melhor antidepressivo*” deve ser substituída por “*qual o melhor antidepressivo para este paciente*” aonde será necessário o correto equacionamento das diversas variáveis quanto ao organismo do paciente, seu poder aquisitivo, efeitos adversos e eficiência.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4ª edition. Washington: American Psychiatric Press, 1994
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Practive Guideline for Major Depression*, Revised, 2002
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO FARMACÊUTICO. *Lista de preços*. São Paulo, 118 edição, 2001.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO FARMACÊUTICO. *Lista de preços*. São Paulo, 130 edição, 2002.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO FARMACÊUTICO. *Lista de preços*. São Paulo, 142 edição, 2003.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO FARMACÊUTICO. *Lista de preços*. São Paulo, 154 edição, 2004
- ALVARO, A.: *Cardiologia Baseada em Evidências Aplicada à Terapêutica Cardiológica*. In: BATTOUNI, M.; RAMIRES, J.A.: *Farmacologia e Terapêutica Cardiovascular*, São Paulo, ed. Atheneu, cap. 4, p. 47, 1999
- ATALLAH, A. *Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise Disponível em http://www.apm.org.br/site1/economia_medica/materia_5.htm*. Acesso em: 12/01/2004
- BEZOLD, C.; HALPERIN, J.A.; ENG, L.J. *2020 visions: health care information standarts and technologies*. Rockville: The United States Pharmaceutical Convention, 1993. p. 223.
- BOOTMAN, J.L.; TOWNSEND, R.J.; MCGHAN, W.F. *Principles of pharmacoeconomics*. 2.ed. Cincinnati: Harvey Books, 1996. 302p.
- CASTRO, L.L. *Fundamentos de Farmacoepidemiologia*. São Paulo, 2000
- CHAVES, A. *Estudios de utilizacion de medicamentos: conceptos*. In: BERMUDEZ, J.A.Z.; BONFIN, J.R.A. *Medicamentos e a reforma do setor saúde*. São Paulo: Hucitec, 1999. p. 111-124.
- CHAVES, A.C.; SOARES, K.V.: *Metanálise e suas implicações para a pesquisa em Psiquiatria*. *rev. ABP-APAL*, v. 17, p. 21-25, 1995

- CID-10. Classificação de Doenças Mentais Disponível em <http://www.psiqueb.med.br/Cid/cid10.html>. Acesso em :05/05/2003
- CORDÁZ T., NARDI A.E., MORENO R.M. : *Distímia: do mau humor ao mal do humor*, São Paulo, Artmed, 2002
- DRUG BENEFIT TRENDS. *More people are taking more expensive drugs*. Disponível em: <http://www.nihcm.org/spending2001.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2002
- DRUMMOND, M.F. : *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford, Oxford medical publications, 1992
- DUNNINGHAM, W., AGUIAR W.M. Distímia: conceito, diagnóstico e tratamento farmacológico. *rev. INF. PSIQUIÁTRICA*, vol.14, p.123-128, 1995
- DUNNINGHAM, W.: Tratamento Farmacológico da Distímia. *Arquivos Brasileiros de Medicina set/out. 1995. V. 68(5) p. 327 –330.*
- DSM.IV Transtornos do Humor. Disponível em: <http://www.psiqweb.med.br/dsm/humor3.html>. Acesso em: 02 ago 2002
- ERESHEFSKY, L.; HALFIN, A.; KOZAR, B.; THASE, M. : New Evidence Based Treatments for Depression. *MANAGED CARE*, v.10, p.3-18, 2001
- FLECK, M.P. DE ALMEIDA: O curso dos transtorno de humor. *rev. ABP.APAL*, v.18(2), p. 43-48, 1996.
- FOLLADOR, W., 2004 *Princípios básicos da Farmacoeconomia*. Disponível em <http://www.pfizer.com.br/farmacocinética>. Acesso em :20/02/2004
- FRIEDLAND, D.J.; GO, A.S.; DAVOREN, J.B.: *Medicina Baseada em Evidências*, Rio de Janeiro, Guanabara Logan S.A., 2001
- GENTIL, V F.: Psicofármacos. In ZANINI A C, OGA, S.: *Farmacologia Aplicada*, São Paulo, Atheneu, cap 55, p.455-479, 1994.
- GOREINSTEIN, C. & SCAVONE, C.: Avanços em Psicofarmacologia. Mecanismo de ação de psicofarmacos. *rev. bras.de Psiquiatria*. São Paulo, v.21, p.64-70, 1999.
- GOREINSTEIN, C., CRISTOFOROS, S.: Antidepressivos. Farmacologia do Lítio. In: DE LUCIA, R., VALLE, L.B. DE SOUZA, OGA, S., OLIVEIRA FILHO, R.M.: *Farmacologia Integrada*. São Paulo, Atheneu, cap. 6, p.77-95, 1991.

- GREVET, E.H., CORDIOLI A.V. : Depressão maior e distímia. In: CORDIOLI A.V. et al. *Psicofármacos*, Porto Alegre, Artmed, p.263-271, 2000.
- HELMES,M.E.;KOREN,G.;EINARSON,T.R.: *Increased use of antidepressants in Canada*. Ann Pharmacother.USA, v.36, p.1375-1379, 2002
- HUSSAR. D. A. New drugs of 1997. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, Bethesda, v.38, n.2, p.155-198, 1998.
- KOROLKOVAS, A.; BURCKHALTER, J.H. *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Dois, 1982, 783p.
- LAFER, B., VALLADA, H.P. : Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. *rev .bras.de Psiquiatria*. São Paulo, v.21, p.12-17, 1999
- LEFÈVRE, F. *O medicamento como mercadoria simbólica*. São Paulo: Cortez, 1991. 170p.
- LIMA, M. SILVA DE: Epidemiologia e impacto social. *rev.bras. Psiquiatria*, v.21, p.1-5, 1999.
- LIMA,M.S. ; MONCRIEFF, J. Drugs versus placebo for dysthymia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, v.4, 2000
- LIMA,M.S. ; HOTOPF,M. Pharmacotherapy for Dysthymia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, v.1,2003
- LISBOA, M.B.; FIUZA, E.P.S.; ANDRADE, M.V.; FERRAZ, L. *Política governamental e regulação do mercado de medicamentos*. Brasília: Secretaria de Acompanhamento Econômico,2001. 127p. [Relatório Técnico]
- MERCUCCI,V.L.;BONFIM J.R. :A construção da Política de Medicamentos, São Paulo, Editora Hucitec,1997.
- MORENO,R.A; MORENO, D.H. & MACEDO SOARES,M.B. : Psicofarmacologia de Antidepressivos. *rev.bras.Psiquiatria*, v.21,p.24, 1999
- MOTA, D. M : Avaliação Farmacoecômica: Instrumento de Medida dos Benefícios na Atenção Farmacêutica. *Acta Farm. Bonaerense*, v. 22(1) p.73-80. 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE: *Classificação de transtornos mentais e de comportamento da classificação internacional de doenças*, décima revisão, 1993, p.127-128

PÉCOUL, B. Access to essential drugs in poor countries. *JAMA, J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, v.281, n.4, p.361-367, 1999.

PICCOLOTO, N. ; WAINER, R. ; BENVEGNÚ, L. ; JURUENA, M. Curso e prognóstico da depressão – Revisão comparativa entre os transtornos do humor. *rev. psiq. Clín.* V.27 p.1-14, 2000.

POLANCZYK, C.A.; RIBEIRO, J.P. Conceitos Fundamentais de Custo-Efetividade na Tomada de Decisões Médicas: *Cardio-Sintética*, vol.1, 1998

PORTO, J.A. DEL: Conceito e diagnóstico. *rev. bras. de Psiquiatria*, São Paulo, v.21, p.1-11, 1999.

RANG, H.P., DALE, M.M., RITTER, J.M., MOORE, P.K.: *Farmacologia*, quinta edição, Rio de Janeiro, Elsevier Editora Ltda., 2003

RODRIGUES, M.J. : O Diagnóstico da Depressão. *rev. Psicologia USP*, São Paulo, v.11, 200v

SARMIENTO, A.Z. Alternativas de política de preços de medicamentos nas Américas. *Infarma*, Brasília, v.7, supl.1/2, p.7-15, 1999.

SONENREICH, C. ; ESTEVÃO, G. ; FRIEDRICH, S. ; ALTENFELDER SILVA, L. M. : A evolução histórica do conceito de depressão. *rev. ABP – APAL* v.17 (1), p. 29-40. 1995.

SOUZA, F.G. DE MATOS E: Tratamento da Depressão. *rev. bras. de Psiquiatria*, v.21, p.18-23, 1999.

TRICHE, J.; WELLS, K.B.; MINNIUM, K. *Vencendo a Depressão*, primeira edição, São Paulo, M.Books do Brasil, 2003

VERSIANI, M.; REIS, M.: Diagnóstico do transtorno depressivo na infância e adolescência. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v.49, p.367-382, 2000

WHO (World Health Organization): *Mental Health and Brain Disorders* [on line] Disponível em http://www.who.int/whr/2001/main/en/tables/table_3.2htm Acesso em: 24/03/2003

WHO (World Health Organization): Mental Health and depression. Disponível em http://www.who.int/mental_health/management/depression. Acesso em: 21/03/2004

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Centre for Drug Statistics Methodology. *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. 3.ed. Oslo: WHO, 2000. 268p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index. Search. Disponível em <http://www.whocc.nmd.no/guindeline>. Acesso em: dez. 2001 - dez. 2002. [pesquisa de classificação de fármacos].

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Model formulary 2002. Disponível em: <http://mednet3.who.int/mf/intro.asp>. Acesso em: maio 2003.

ZANINI, A.C.; BASILE, A.C.; WADT, M. *Dicionário de genéricos Zanini-Oga*. 4.ed. Itanhaém: Ipex, 2001a.300p.

ZANINI, A.C.; CIOLA-SANCHEZ, L.; PAULO, L.C. Assistência farmacêutica. Disponível em: <http://www.farmacologia.com.br/publicacao>. Acesso em: 12 set. 2003.

ZANINI, A.C.; FARHAT, F.C.L.G.; RIBEIRO E.; FOLLADOR W. *Farmacoeconomia: conceitos e aspectos operacionais*. Rev. Bras. Cienc. Farm., São Paulo, v.37, n.3, p.215-224, 2001.

ZANINI, A.C.; OGA, S. *Farmacologia Aplicada*. 4.ed. São Paulo: Atheneu Editora, 1994.

ZANINI, A.C.; OGA, S.; FOLLADOR, W.; BASILE, A. *Guia de medicamentos 97/98*. São Roque: IPEX, 1997a. 1178p.

ZANINI, A.C.; PAULO, L.G.A. *Compliance: o encontro paciente-médico*. São Roque: Ipex, 1997. 195p.

ZANINI, A.C.; PAULO, L.G.A. Necessidade de medicamentos no Brasil: teoria e prática de 1980 a 1985. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, Rio de Janeiro, v.31, p.245-247, 1985.

As referências bibliográficas estão de acordo com a norma NBR 6023/2000, preconizada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), e as abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o Chemical Abstracts Service Source Index (CASSI) 2002.

8. ANEXOS

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06-2002	PMC 06-2003	PMC 06-2004
ACOLITIAM - comprimido 300 mg emb. c/ 30	Igefaama	lítio (e derivado)	Diversos	5,39	5,54	6,55	7,08
ADPREX - cápsula 300 mg emb. c/ 30	Hebron	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	39,97	42,93		
ALCYTAM - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Torrent	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				32,50
ALCYTAM - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Torrent	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				65,01
AMITRIPTILINA - gen. 9787 - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Ranbaxy	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)			8,05	8,72
AMITRIPTILINA - gen. 9787 - comprimido 75 mg emb. c/ 20	Ranbaxy	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)			23,19	25,11
AMITRIPTILINA - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Abbott	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	5,65	5,65		
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 25 mg emb. c/ 20	RatioPharma	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)				8,79
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 75 mg emb. c/ 20	RatioPharma	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)				25,32
AMYTRIL - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Cristália	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	8,00	8,77	10,58	11,45
AMYTRIL - comprimido 25 mg emb. c/ 200	Cristália	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		81,71	98,70	106,32
AMYTRIL - comprimido 75 mg emb. c/ 20	Cristália	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		25,20	30,42	32,96
ANAFRANIL - drácea 10 mg emb. c/ 20	Novartis	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	6,85	7,51	8,87	9,60
ANAFRANIL - drácea 25 mg emb. c/ 20	Novartis	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	14,78	16,25	19,40	21,01
ANAFRANIL SR - comprimido 75 mg emb. c/ 20	Novartis	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	31,67	34,81	41,33	44,77
AROPAX - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 10	GlaxoSmithKline	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	36,45	37,87	41,28	42,11
AROPAX - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 20	GlaxoSmithKline	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	72,91	75,79	90,79	95,85
AROPAX - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 30	GlaxoSmithKline	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	103,91	108,00	129,39	136,60
AURORIX - comprimido 100 mg emb. c/ 30	Roche	moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	32,50	31,04		
AURORIX - comprimido 150 mg emb. c/ 30	Roche	moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	49,00	49,54	59,84	64,82
AURORIX - comprimido 300 mg emb. c/ 30	Roche	moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	89,11	90,09	108,83	117,89
CARBOLIM - comprimido 300 mg emb. c/ 50	Dansk Flama	lítio (e derivado)	Diversos	12,05	13,10	15,62	16,91
CARBOLITIAM - comprimido 300 mg emb. c/50	Eurofarma	lítio (e derivado)	Diversos	13,21	14,50	17,50	18,95
CARBOLITIAM CR - comprimido 450 mg emb. c/ 30	Eurofarma	lítio (e derivado)	Diversos	18,38	20,18	24,37	26,39
CEBRILIN - comprimido 10 mg emb. c/ 30	Libbs	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			36,73	39,78

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06-2002	PMC 06-2003	PMC 06-2004
CEBRILIN - comprimido 20 mg emb. c/ 10	Libbs	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	22,21	23,07		
CEBRILIN - comprimido 20 mg emb. c/ 20	Libbs	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	41,61	45,09	51,65	55,94
CEBRILIN - comprimido 20 mg emb. c/ 30	Libbs	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	59,31	64,30	73,68	79,80
CIPRAMIL - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Lundbeck	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	50,98	52,63	62,10	66,95
CIPRAMIL - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Lundbeck	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	101,96	105,29	124,24	133,90
CITALOPRAM - gen. 9787 - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 10	Hexal	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				29,99
CITALOPRAM - gen. 9787 - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 30	Hexal	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				87,86
CITALOPRAM - gen. 9787 - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 30	Merck	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			75,12	79,41
CITALOPRAM - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Ranbaxy	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			40,78	44,17
CITALOPRAM - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Ranbaxy	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			81,44	88,22
CITALOPRAM - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 14	RatioPharma	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				45,23
CITALOPRAM - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 28	RatioPharma	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				90,48
CLO - comprimido revestido 10 mg emb. c/ 20	Sigma Pharma	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)				6,94
CLO - comprimido revestido 25 mg emb. c/ 20	Sigma Pharma	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)				16,61
CLOMIPRAMINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 25 mg emb. c/ 20	EMS	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	10,54	12,72		
CLOMIPRAN - drácea 10 mg emb. c/ 20	União Química	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)			7,93	8,58
CLOMIPRAN - drácea 25 mg emb. c/ 20	União Química	clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)			17,18	18,59
DAFORIN - cápsula 10 mg emb. c/ 20	Sigma Pharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	17,14	12,63	15,83	15,84
DAFORIN - cápsula 20 mg emb. c/ 10	Sigma Pharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	17,14	16,97	14,41	14,42
DAFORIN - cápsula 20 mg emb. c/ 20	Sigma Pharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	31,42	23,00	24,00	24,01
DAFORIN - cápsula 20 mg emb. c/ 30	Sigma Pharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	57,10	57,10	34,31	34,31
DAFORIN - cápsula 20 mg emb. c/ 30 (3 x 10)	Sigma Pharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	38,90	38,90	34,31	34,31
DAFORIN - solução oral 20 mg/ml frasco c/ 20 ml	Sigma Pharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	25,71	27,43	27,43	27,44
DENYL - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Cifarma	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			41,32	32,41
DENYL - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Cifarma	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			82,68	64,81
DENYL - comprimido 40 mg emb. c/ 14	Cifarma	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			96,24	64,81

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06- 2002	PMC 06- 2003	PMC 06- 2004
DEPRAX - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Aché	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	31,70	31,38		
DEPRAX - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Aché	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	62,57	61,94	66,89	68,24
DEPRESS - cápsula 20 mg emb. c/ 14	União Química	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	27,85	30,61	33,64	34,31
DEPRESS - cápsula 20 mg emb. c/ 28	União Química	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			58,17	59,33
DONAREN - comprimido revestido 50 mg emb. c/ 60	Apsen	trazodona	Diversos (atípicos)	23,59	25,57	30,85	33,26
DUMIROX - comprimido 100 mg emb. c/ 30	Solvay	fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		94,09	113,67	
EFEXOR - comprimido 37,5 mg emb. c/ 14	Wyeth	venlafaxina	Diversos (atípicos)	27,78	30,54	36,87	39,94
EFEXOR - comprimido 37,5 mg emb. c/ 28	Wyeth	venlafaxina	Diversos (atípicos)	55,61	61,17	73,90	80,05
EFEXOR - comprimido 50 mg emb. c/ 30	Wyeth	venlafaxina	Diversos (atípicos)	64,72	71,17	85,96	93,11
EFEXOR - comprimido 75 mg emb. c/ 14	Wyeth	venlafaxina	Diversos (atípicos)	42,40	46,62	56,31	60,99
EFEXOR - comprimido 75 mg emb. c/ 28	Wyeth	venlafaxina	Diversos (atípicos)	81,67	89,85	108,55	117,58
EFEXOR XR - cápsula 150 mg emb. c/ 14	Wyeth	venlafaxina	Diversos (atípicos)	84,57	93,03	112,36	121,72
EFEXOR XR - cápsula 75 mg emb. c/ 14	Wyeth	venlafaxina	Diversos (atípicos)	59,65	65,60	79,25	85,84
EMOTIVAL - cápsula 300 mg emb. c/ 20	Klinger	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	20,04	21,44	25,19	27,24
EMOTIVAL - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 60	Klinger	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)		49,20	57,99	
EQUILIBRA - comprimido 300 mg emb. c/ 360	Darrow	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)		29,39	35,17	35,87
EUFOR 20 - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Farmasa	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	41,74	39,68	43,62	47,25
EUFOR 20 - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Farmasa	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	82,93	78,88	95,29	103,21
FIOTAN - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 20	Altana Pharma	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	25,30	26,33	30,84	35,02
FIOTAN - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 60	Altana Pharma	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	49,20	51,20	61,37	69,66
FLUOX - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Igefarma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	3,78	3,91	10,22	11,07
FLUOX - cápsula 20 mg emb. c/ 20	Igefarma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	9,14	9,14		
FLUOX - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Igefarma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	7,50	7,78	15,97	17,29
FLUOX - comprimido 20 mg emb. c/ 7	Igefarma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			7,91	8,06
FLUOXETINA - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Abbott	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	28,18	28,18		
FLUOXETINA - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Neo Química	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	34,94	37,53	43,35	46,96
FLUOXETINA - comprimido 20 mg emb. c/ 20	Payan Neda	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		44,90		

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06- 2002	PMC 06- 2003	PMC 06- 2004
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 30	Hexal	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	39,90	39,63	47,86	51,83
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Apotex	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		29,55	32,89	
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Apotex	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		48,13	53,57	
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 30	Biosintética	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	48,00	52,77	63,74	69,05
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 14	EMS	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	26,01	27,94	33,34	35,40
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 28	EMS	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	50,39	39,63	47,29	50,22
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 10	Hexal	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			18,91	19,28
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Novartis	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		31,90	33,84	35,91
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Novartis	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		51,80	54,95	59,53
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 10	Ranbaxy	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		20,85	20,85	21,27
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Ranbaxy	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		29,21	32,90	35,63
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Ranbaxy	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		56,77	65,20	70,63
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 7	Ranbaxy	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		13,79	16,63	18,02
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 14	RatioPharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				37,25
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 28	RatioPharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				59,60
FLUOXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 7	RatioPharma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				18,62
FLUXENE - cápsula 10 mg emb. c/ 20	Eurofarma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				22,61
FLUXENE - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Eurofarma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	15,98	17,55	21,18	21,60
FLUXENE - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Eurofarma	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	31,98	35,16	42,37	43,21
HIPEREX - comprimido 300 mg emb. c/ 50	Eurofarma	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	41,31	45,43	54,87	59,42
HIPERIL - cápsula 300 mg emb. c/ 30	Teuto	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)			33,20	35,91
HYPERIGREEN - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 30	Greenpharma	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)				32,80

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06-2002	PMC 06-2003	PMC 06-2004
IMIPRA - comprimido 10 mg emb. c/ 20	Pharmacon	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		2,71		
IMIPRA - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Pharmacon	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		3,28		
IPERISAN - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 20	Marian	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	24,43	24,57	29,68	32,13
IPERISAN - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 30	Marian	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	28,81	28,96	34,98	37,88
IPERISAN - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 60	Marian	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	52,00	52,26	63,13	68,35
IXEL - cápsula 25 mg emb. c/ 28	Asta Médica	milnaciprana	Diversos (atípicos)			33,50	36,28
IXEL - cápsula 50 mg emb. c/ 14	Asta Médica	milnaciprana	Diversos (atípicos)		27,74	33,50	36,28
IXEL - cápsula 50 mg emb. c/ 28	Asta Médica	milnaciprana	Diversos (atípicos)		55,51	67,07	72,64
JARSIN - drágea 300 mg emb. c/ 30	Biosintética	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	30,38	33,36	40,29	43,65
JARSIN - drágea 300 mg emb. c/ 60	Biosintética	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	60,75	66,80	80,70	82,31
LEXAPRO - comprimido 10 mg emb. c/ 14	Lundbeck	escitalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)			62,00	66,84
LEXAPRO - comprimido 10 mg emb. c/ 28	Lundbeck	escitalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)			124,00	133,68
LITIOCAR - comprimido 300 mg emb. c/ 50	Biosintética	lítio (e derivado)	Diversos	12,43	13,63	16,45	17,82
LUDIOMIL - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Novartis	maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	16,50	18,14	21,62	23,42
LUDIOMIL - comprimido 75 mg emb. c/ 20	Novartis	maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	42,28	46,49	55,44	60,05
LUVOX - comprimido 100 mg emb. c/ 15	Pfizer-Pharmacia	fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	46,17	50,77	59,90	64,57
LUVOX - comprimido 100 mg emb. c/ 30	Pfizer-Pharmacia	fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	85,54	94,09	111,02	119,68
MAPROTILINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido revestido 25 mg emb. c/ 20	Hexal	maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		10,90	10,90	
MAPROTILINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido revestido 75 mg emb. c/ 20	Hexal	maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		26,00	26,00	
MIANSERINA - gen. 9787 - comprimido 30 mg emb. c/ 20	Hexal	mianserina	Diversos (atípicos)		25,17	25,17	
MOCLOBEMIDA - gen. 9787 - comprimido 150 mg emb. c/ 30	Hexal	moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)		29,85	32,81	32,81
MOCLOBEMIDA - gen. 9787 - comprimido 300 mg emb. c/ 30	Hexal	moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)		55,00	60,46	60,46
MOTIVEN - cápsula 300 mg emb. com 30	Fontovit	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	23,01	24,99	29,49	0,00
NEO AMITRIPTILIN - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Neo Química	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	4,25	4,54	5,29	5,72
NEUROLITHIUM - comprimido 300 mg emb. c/ 50	Pharmacon	lítio (e derivado)	Diversos	10,96	12,02	14,51	14,81
NORTEC - comprimido revestido 10 mg emb. c/ 14	Ativus	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)		12,63	12,63	12,63

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06-2002	PMC 06-2003	PMC 06-2004
NORTEC - comprimido revestido 10 mg emb. c/ 28	Ativus	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	25,96	27,19	27,19	28,87
NORTEC - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 14	Ativus	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	25,84	27,33	27,33	27,33
NORTEC - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 28	Ativus	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	49,56	52,00	52,00	55,22
NOVATIV - comprimido revestido 50 mg emb. c/ 20	Ativus	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	51,40	56,49	56,49	59,99
PAMELOR - cápsula 10 mg emb. c/ 20	Novartis	nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	6,64	7,28	8,79	9,51
PAMELOR - cápsula 25 mg emb. c/ 20	Novartis	nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	10,37	11,39	13,76	14,91
PAMELOR - cápsula 50 mg emb. c/ 20	Novartis	nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	15,12	16,61	20,05	21,72
PAMELOR - cápsula 75 mg emb. c/ 20	Novartis	nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	20,41	22,42	27,07	29,33
PAMELOR - solução oral 2 mg/ml frasco c/ 100 ml	Novartis	nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	14,72	16,15	17,75	19,23
PARNATE - comprimido revestido 10 mg emb. c/ 20	GlaxoSmithKline	tranilcipromina	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	12,84	13,32	15,90	17,22
PAROXETINA - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 20	Ranbaxy	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			58,74	63,63
PAROXETINA - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 30	Ranbaxy	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			83,71	90,68
PAROXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 30	Apotex	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		70,20	77,90	84,39
PAROXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 20	RatioPharma	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				49,76
PAROXETINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 20 mg emb. c/ 30	RatioPharma	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				73,26
PONDERA - comprimido 20 mg emb c/ 10	Eurofarma	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	21,10	21,10		
PONDERA - comprimido 20 mg emb. c/ 20	Eurofarma	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	39,52	43,47	52,50	50,94
PONDERA - comprimido 20 mg emb. c/ 30	Eurofarma	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	56,34	61,96	74,82	74,77
PONDERA - comprimido 30 mg emb. c/ 30	Eurofarma	paroxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	84,51	92,96	112,31	114,55
PRAMINAN - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Cazi	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		4,12	4,88	5,27
PRAZEN - comprimido 300 mg emb. c/ 20	Delta	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	23,72	25,36	28,98	31,37
PROCIMAX - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Libbs	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			31,59	33,40
PROCIMAX - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Libbs	citalopram	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			63,17	66,78
PROLIFT - comprimido 4 mg emb. c/ 20	Pfizer-Pharmacia	reboxetina	Diversos (atípicos)	56,27	61,89	74,77	80,60
PROTANOL - comprimido revestido 25 mg emb. c/ 20	Andrômaco	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	7,24	7,80	8,87	9,44
PROZAC - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	49,18	54,10	59,46	64,09

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06-2002	PMC 06-2003	PMC 06-2004
PROZAC - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	95,58	105,13	115,56	124,58
PROZAC - cápsula 20 mg emb. c/ 7	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		23,24		
PROZAC - cápsula 20 mg emb. c/ 70	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	226,91	249,64		
PROZAC - comprimido solúvel 20 mg emb. c/ 28	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	96,78	106,47	117,03	126,17
PROZAC - comprimido solúvel 20 mg solúvel emb. c/ 14	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	49,48	54,42	59,80	64,46
PROZAC - solução oral 4 mg/ml frasco c/ 70 ml	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	66,30	72,93	80,15	86,41
PROZAC DURAPAC - cápsula 90 mg emb. c/ 2	Eli Lilly	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		94,62	104,00	112,12
PROZEN - cápsula 20 mg emb. c/ 14	Teuto	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	20,74	21,98	21,49	23,01
PROZEN - cápsula 20 mg emb. c/ 28	Teuto	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	41,47	43,96	43,25	45,55
PROZEN - solução oral 20mg/5 ml frasco c/ 70 ml	Teuto	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	56,41	56,41		
PSIQUIAL - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 14	Merck	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	25,10	26,95	28,92	31,19
PSIQUIAL - comprimido revestido 20 mg emb. c/ 28	Merck	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	47,31	50,81	54,70	58,97
REMERON SOLTAB - comprimido 15 mg emb. c/ 30	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)				96,57
REMERON SOLTAB - comprimido 30 mg emb. c/ 14	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)	65,95	72,53	87,61	89,35
REMERON SOLTAB - comprimido 30 mg emb. c/ 20	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)		88,95		
REMERON SOLTAB - comprimido 30 mg emb. c/ 28	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)	125,34	137,89	166,57	169,89
REMERON SOLTAB - comprimido 30 mg emb. c/ 30	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)				193,16
REMERON SOLTAB - comprimido 45 mg emb. c/ 14	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)	98,90	97,92	107,63	109,78
REMERON SOLTAB - comprimido 45 mg emb. c/ 20	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)		133,37		
REMERON SOLTAB - comprimido 45 mg emb. c/ 28	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)	178,02	195,85	236,61	241,34
REMERON SOLTAB - comprimido 45 mg emb. c/ 30	Akzo Organon	mirtazapina	Diversos (atípicos)				274,60
SERCERIN - comprimido revestido 50 mg emb. c/ 10	Farmasa	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	26,79	29,45	32,37	35,04
SERCERIN - comprimido revestido 50 mg emb. c/ 20	Farmasa	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	53,72	59,07	71,36	77,30
SERENATA - comprimido 50 mg emb. c/ 20	Torrent	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		31,33	37,39	40,50
SERONIP - comprimido emb. c/ 28	UCI-Farma	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			55,85	60,50
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 30	Biosintética	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	63,50	69,84	84,37	91,40

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06- 2002	PMC 06- 2003	PMC 06- 2004
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 10	Eurofarma	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	15,85	17,07	20,60	20,94
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 20	Eurofarma	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	31,11	34,20	41,30	41,40
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 28	Eurofarma	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	42,00	46,18	55,77	54,96
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 30	Medley	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		65,96	79,69	86,14
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 10	Ranbaxy	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		20,80	25,12	27,20
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 20	Ranbaxy	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		40,69	49,15	53,23
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 28	Ranbaxy	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		54,16	65,44	70,89
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 10	RatioPharma	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				28,93
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 20	RatioPharma	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				56,58
SERTRALINA, CLORIDRATO - gen. 9787 - comprimido 50 mg emb. c/ 30	RatioPharma	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)				82,05
SERZONE - comprimido 100 mg emb. c/ 14	Bristol MS	nefazodona	Diversos (atípicos)	25,01	25,96	30,98	33,57
SERZONE - comprimido 150 mg emb. c/ 14	Bristol MS	nefazodona	Diversos (atípicos)	25,57	26,55	31,70	34,35
STABLON - drácea 12,5 mg emb. c/ 30	Servier	tianeptina	Diversos (atípicos)	38,41	41,16	49,22	53,07
STABLON - drácea 12,5 mg emb. c/ 60	Servier	tianeptina	Diversos (atípicos)				101,97
SURVECTOR - comprimido 100 mg emb. c/ 20	Servier	amineptina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	23,11	25,06	26,59	27,16
SURVECTOR - comprimido 100 mg emb. c/ 30	Servier	amineptina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	34,34	37,50	39,89	40,78
TOFRANIL - drácea 10 mg emb. c/ 20	Novartis	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	4,28	4,68	5,63	6,09
TOFRANIL - drácea 25 mg emb. c/ 20	Novartis	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	5,14	5,63	6,80	7,37
TOFRANIL PAMOATO - cápsula 150 mg emb. c/ 20	Novartis	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	27,07	29,76	35,96	38,94
TOFRANIL PAMOATO - cápsula 75 mg emb. c/ 20	Novartis	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	15,50	17,02	20,54	22,25
TOLREST - comprimido 100 mg emb. c/ 20	Biosintética	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	120,98	133,07	160,77	174,16
TOLREST - comprimido 25 mg emb. c/ 14	Biosintética	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	22,32	24,47	29,55	32,00
TOLREST - comprimido 25 mg emb. c/ 7	Biosintética	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	11,38	12,44	15,01	16,27
TOLREST - comprimido 50 mg emb. c/ 20	Biosintética	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	60,48	66,51	80,35	87,05

Anexo 1 – Especialidades farmacêuticas de antidepressivos comercializadas no mercado varejista brasileiro. (continuação)

Produto Comercial	Laboratório	Fármaco	Subclasse Terapêutica	PMC 06-2001	PMC 06-2002	PMC 06-2003	PMC 06-2004
TOLREST - comprimido revestido 75 mg emb. c/ 15	Biosintética	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	62,35	68,51		
TOLREST - comprimido revestido 75 mg emb. c/ 30	Biosintética	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	124,71	137,19	165,75	179,55
TOLVON - comprimido 30 mg emb. c/ 20	Akzo Organon	mianserina	Diversos (atípicos)	37,31	41,01	49,54	53,04
TOLVON - comprimido 60 mg emb. c/ 20	Akzo Organon	mianserina	Diversos (atípicos)		38,14		
TRIATIV - comprimido revestido 300 mg emb. c/ 30	Ativus	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	31,24	33,39	39,89	31,87
TRIATIV - comprimido revestido 450 mg emb. c/ 30	Ativus	hipérico (erva São João)	Diversos (atípicos)	45,64	48,78	53,19	42,48
TRISOL - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Cazi	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		9,53	11,27	12,20
TRYPTANOL - comprimido 25 mg emb. c/ 20	Merck SD	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	9,64	10,42	12,56	13,58
TRYPTANOL - comprimido 75 mg emb. c/ 20	Merck SD	amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	27,60	29,93	36,14	39,13
UNI IMIPRAX - comprimido revestido 10 mg emb. c/ 20	União Química	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		3,85	3,85	4,16
UNI IMIPRAX - comprimido revestido 10 mg emb. c/ 200	União Química	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		38,44		
UNI IMIPRAX - comprimido revestido 25 mg emb. c/ 200	União Química	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		46,17		
UNI IMPRAX - comprimido revestido 25 mg emb. c/ 20	União Química	imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)		4,65	4,65	5,03
VENLIFT OD - cápsula 150 mg emb. c/ 14	Torrent	venlafaxina	Diversos (atípicos)				73,02
VENLIFT OD - cápsula 75 mg emb. c/ 14	Torrent	venlafaxina	Diversos (atípicos)				51,51
VEROTINA - comprimido 20 mg emb. c/ 14	Libbs	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	20,91	22,42	26,45	26,45
VEROTINA - comprimido 20 mg emb. c/ 28	Libbs	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	39,97	42,90	50,61	50,62
VEROTINA - comprimido 20 mg/mL emb. 20	Libbs	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	26,64	28,59	33,72	33,73
VEROTINA S - cápsula 90 mg emb. c/ 4	Libbs	fluoxetina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)			46,60	49,26
WELLBUTRIN SR - comprimido 150 mg emb. c/ 30	GlaxoSmithKline	bupropiona	Diversos (atípicos)		67,90	82,03	87,43
ZETRON - comprimido 150 mg emb. c/ 30	Libbs	bupropiona	Diversos (atípicos)				63,12
ZOLOFT - cápsula 100 mg emb. c/ 14	Pfizer	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)		76,40	83,37	88,00
ZOLOFT - comprimido 50 mg emb. c/ 10	Pfizer	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	35,04	36,41	39,76	41,96
ZOLOFT - comprimido 50 mg emb. c/ 20	Pfizer	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	68,51	71,21	77,70	82,02
ZOLOFT - comprimido 50 mg emb. c/ 28	Pfizer	sertralina	Inibidores da recaptura serotoninina (ISRS)	91,18	94,78	103,43	109,18
ZYBAN - comprimido 150 mg emb. c/ 30	GlaxoSmithKline	bupropiona	Diversos (atípicos)		67,90	82,03	88,43
ZYBAN - comprimido 150 mg emb. c/ 60	GlaxoSmithKline	bupropiona	Diversos (atípicos)	123,47	135,82	164,10	176,93

Anexo 2 – Classificação dos fármacos antidepressivos.

Fármacos	Subclasse terapêutica	ALFA	DDDs	ATC	DCI
amineptina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	PA_irm	100 mg	N06AA19	amineptine
amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	PA_irm	75 mg	N06AA09	amitriptyline
bupropiona	Diversos (atípicos)	PA_z	150 mg	N06AX12	bupropion
citalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	PA_irs	20 mg	N06AB04	citalopram
clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	PA_irm	100 mg	N06AA04	clomipramine
escitalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	PA_irs	10 mg	N06AB10	escitalopram
fluoxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	PA_irs	20 mg	N06AB03	fluoxetine
fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	PA_irs	100 mg	N06AB08	fluvoxamine
imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	PA_irm	100 mg	N06AA02	imipramine
maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	PA_irm	100 mg	N06AA21	maprotiline
mianserina	Diversos (atípicos)	PA_z	60 mg	N06AX03	mianserin
milnaciprana	Diversos (atípicos)	PA_z	100 mg	N06AX17	milnacipran
mirtazapina	Diversos (atípicos)	PA_z	30 mg	N06AX11	mirtazapine
moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	PA_imao	300 mg	N06AG02	moclobemide
nefazodona	Diversos (atípicos)	PA_z	400 mg	N06AX06	nefazodone
nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	PA_irm	75 mg	N06AA10	nortriptyline
paroxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	PA_irs	20 mg	N06AB05	paroxetine
reboxetina	Diversos (atípicos)	PA_z	8 mg	N06AX18	reboxetine
sertralina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	PA_irs	50 mg	N06AB06	sertraline
tianeptina	Diversos (atípicos)	PA_z	37,5 mg	N06AX14	tianeptine
tranilcipromina	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	PA_imao	10 mg	N06AF04	tranylcypromine
trazodona	Diversos (atípicos)	PA_z	300 mg	N06AX05	trazodone
venlafaxina	Diversos (atípicos)	PA_z	100 mg	N06AX16	Venlafaxine

Anexo 3 – Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão dos fármacos antidepressivos - PMC de junho de 2001.

Fármaco	Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
amineptina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	2	1,15	1,14	1,16	0,01
amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	6	1,10	0,64	1,45	0,31
bupropiona	Diversos (atípicos)	1	2,06	2,06	2,06	0,00
citalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	2	3,64	3,64	3,64	0,00
clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	3	2,83	2,11	3,43	0,67
fluoxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	38	2,00	0,27	4,74	1,01
fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	2	2,96	2,85	3,08	0,16
imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	4	0,64	0,45	1,07	0,29
maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	2	3,06	2,82	3,30	0,34
mianserina	Diversos (atípicos)	1	3,73	3,73	3,73	0,00
mirtazapina	Diversos (atípicos)	4	4,53	4,24	4,71	0,23
moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	3	3,16	2,97	3,27	0,17
nefazodona	Diversos (atípicos)	2	6,01	4,87	7,15	1,61
nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	5	2,34	1,02	5,52	1,87
paroxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	10	2,49	1,88	3,65	0,77
reboxetina	Diversos (atípicos)	1	5,63	5,63	5,63	0,00
sertralina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	16	2,68	1,50	3,50	0,66
tianeptina	Diversos (atípicos)	1	3,84	3,84	3,84	0,00
tranilcipromina	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	1	0,64	0,64	0,64	0,00
trazodona	Diversos (atípicos)	1	2,36	2,36	2,36	0,00
venlafaxina	Diversos (atípicos)	7	4,65	3,89	5,68	0,75

Anexo 4 – Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão dos fármacos antidepressivos - PMC de junho de 2002.

Fármaco	Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
amineptina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	2	1,33	1,33	1,33	0,00
amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	9	1,44	0,79	1,88	0,35
bupropiona	Diversos (atípicos)	3	2,73	2,73	2,74	0,00
citalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	10	3,11	2,26	4,44	0,79
clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	6	3,50	2,54	4,44	0,74
escitalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	2	4,43	4,43	4,43	0,00
fluoxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	48	2,34	0,57	11,56	1,68
fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	3	3,83	3,70	3,99	0,15
imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	7	0,76	0,47	1,41	0,33
maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	4	2,98	1,73	4,32	1,23
mianserina	Diversos (atípicos)	2	3,74	2,52	4,95	1,72
milnaciprana	Diversos (atípicos)	3	4,79	4,79	4,79	0,00
mirtazapina	Diversos (atípicos)	4	5,74	5,13	6,26	0,48
moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	4	2,95	2,02	3,99	1,00
nefazodona	Diversos (atípicos)	2	7,44	6,04	8,85	1,99
nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	5	2,97	1,35	6,66	2,20
paroxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	12	3,03	2,45	4,54	0,80
reboxetina	Diversos (atípicos)	1	7,48	7,48	7,48	0,00
sertralina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	22	3,14	1,87	4,29	0,82
tianeptina	Diversos (atípicos)	1	4,92	4,92	4,92	0,00
tranilcipromina	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	1	0,80	0,80	0,80	0,00
trazodona	Diversos (atípicos)	1	3,09	3,09	3,09	0,00
venlafaxina	Diversos (atípicos)	7	6,17	5,17	7,55	0,99

Anexo 5 – Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão dos fármacos antidepressivos - PMC de junho de 2003.

Fármaco	Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
amineptina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	2	1,33	1,33	1,33	0,00
amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	9	1,44	0,79	1,88	0,35
bupropiona	Diversos (atípicos)	3	2,73	2,73	2,74	0,00
citalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	10	3,11	2,26	4,44	0,79
clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	6	3,50	2,54	4,44	0,74
escitalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	2	4,43	4,43	4,43	0,00
fluoxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	48	2,34	0,57	11,56	1,68
fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	3	3,83	3,70	3,99	0,15
imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	7	0,76	0,47	1,41	0,33
maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	4	2,98	1,73	4,32	1,23
mianserina	Diversos (atípicos)	2	3,74	2,52	4,95	1,72
milnaciprana	Diversos (atípicos)	3	4,79	4,79	4,79	0,00
mirtazapina	Diversos (atípicos)	4	5,74	5,13	6,26	0,48
moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	4	2,95	2,02	3,99	1,00
nefazodona	Diversos (atípicos)	2	7,44	6,04	8,85	1,99
nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	5	2,97	1,35	6,66	2,20
paroxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	12	3,03	2,45	4,54	0,80
reboxetina	Diversos (atípicos)	1	7,48	7,48	7,48	0,00
sertralina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	22	3,14	1,87	4,29	0,82

Fármaco	Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
tianeptina	Diversos (atípicos)	1	4,92	4,92	4,92	0,00
tranilcipromina	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	1	0,80	0,80	0,80	0,00
trazodona	Diversos (atípicos)	1	3,09	3,09	3,09	0,00
venlafaxina	Diversos (atípicos)	7	6,17	5,17	7,55	0,99

Anexo 6 – Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão dos fármacos antidepressivos - PMC de junho de 2004.

Fármaco	Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
amineptina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	2	1,36	1,36	1,36	0,00
amitriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	11	1,51	0,86	2,04	0,36
bupropiona	Diversos (atípicos)	4	2,73	2,10	2,95	0,42
citalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	16	2,95	2,31	4,78	0,80
clomipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	7	3,83	2,98	4,80	0,63
escitalopram	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	2	4,77	4,77	4,77	0,00
fluoxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	50	2,48	0,62	12,46	1,79
fluvoxamina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	2	4,15	3,99	4,30	0,22
imipramina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	7	0,82	0,50	1,52	0,36
maprotilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	2	4,34	4,00	4,68	0,48
mianserina	Diversos (atípicos)	1	5,30	5,30	5,30	0,00
milnaciprana	Diversos (atípicos)	3	5,18	5,18	5,19	0,00
mirtazapina	Diversos (atípicos)	7	6,06	5,23	6,44	0,44
moclobemida	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	4	3,11	2,02	4,32	1,18
nefazodona	Diversos (atípicos)	2	8,07	6,54	9,59	2,16
nortriptilina	Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	5	3,22	1,47	7,21	2,38
paroxetina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	14	3,09	2,44	4,79	0,81
reboxetina	Diversos (atípicos)	1	8,06	8,06	8,06	0,00
sertralina	Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	25	3,30	1,96	4,65	0,87
tianeptina	Diversos (atípicos)	2	5,20	5,10	5,31	0,15
tranilcipromina	Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	1	0,86	0,86	0,86	0,00
trazodona	Diversos (atípicos)	1	3,33	3,33	3,33	0,00
venlafaxina	Diversos (atípicos)	9	6,13	3,48	8,18	1,48

Anexo 7 – Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão das subclasses terapêuticas de antidepressivos - PMC de junho de 2001.

Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	4	R\$ 2,53	R\$ 0,64	R\$ 3,27	R\$ 1,27
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	22	R\$ 1,72	R\$ 0,45	R\$ 5,52	R\$ 1,25
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	68	R\$ 2,31	R\$ 0,27	R\$ 4,74	R\$ 0,95
Diversos (atípicos)	18	R\$ 4,46	R\$ 2,06	R\$ 7,15	R\$ 1,18

Anexo 8 —. Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão das subclasses terapêuticas de antidepressivos - PMC de junho de 2002.

Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	6	R\$ 2,32	R\$ 0,67	R\$ 3,30	R\$ 1,01
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	32	R\$ 1,65	R\$ 0,33	R\$ 6,06	R\$ 1,24
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	89	R\$ 2,46	R\$ 0,28	R\$ 10,51	R\$ 1,27
Diversos (atípicos)	26	R\$ 4,33	R\$ 1,91	R\$ 7,42	R\$ 1,39

Anexo 9 —. Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão das subclasses terapêuticas de antidepressivos - PMC de junho de 2003.

Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	5	R\$ 2,52	R\$ 0,80	R\$ 3,99	R\$ 1,30
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	33	R\$ 2,08	R\$ 0,47	R\$ 6,66	R\$ 1,42
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	97	R\$ 2,78	R\$ 0,57	R\$ 11,56	R\$ 1,38
Diversos (atípicos)	24	R\$ 5,27	R\$ 2,52	R\$ 8,85	R\$ 1,67

Anexo 10 —. Preços médios da DDD, maior, menor e desvio padrão das subclasses terapêuticas de antidepressivos - PMC de junho de 2004.

Subclasse terapêutica	Quant. apres.	Média	Menor	Maior	Desvio padrão
Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)	5	R\$ 2,66	R\$ 0,86	R\$ 4,32	R\$ 1,44
Inibidores da recaptura monoaminas (ADTs)	34	R\$ 2,25	R\$ 0,50	R\$ 7,21	R\$ 1,56
Inibidores da recaptura serotonina (ISRS)	109	R\$ 2,89	R\$ 0,62	R\$ 12,46	R\$ 1,42
Diversos (atípicos)	30	R\$ 5,58	R\$ 2,10	R\$ 9,59	R\$ 1,72

ANEXO 11

PERMISSÃO DE USO DE DADOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS

A Funcional Card Ltda, empresa especializada na gestão do benefício de medicamentos, vem por meio desta autorizar a Maria Lúcia Orlandi Martins Pereira, farmacêutica bioquímica e mestranda em Fármacos e Medicamentos, área de Produção e Controle, a utilizar em sua dissertação de mestrado informações sobre consumo de medicamentos antidepressivos registrados em nossa base de dados nos anos de 2001, 2002 e 2003.

Os dados fornecidos são os de volume de venda (quantidade de unidades) e respectivos valores, dos medicamentos classificados como antidepressivos e subdividido em subclasses terapêuticas, apresentados individualmente para cada especialidade farmacêutica com pelo menos um registro de venda entre 2001 e 2003.

Aproveitamos para esclarecer que os dados são originados em exclusivo sistema "on-line" no exato momento da transação, refletindo, portando, o mercado real praticado no varejo farmacêutico. Ressaltamos ainda que as informações são para uso exclusivo nesta dissertação, no sentido de prover parâmetros comparativos em farmacoeconomia, não podendo ser repassados para terceiros.

Fábio João Hansen
Presidente

21-10-04