RICARDO PINTO ARECO

CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS PELA POPULAÇÃO DE PATO BRANCO - PR

PATO BRANCO
2013

RICARDO PINTO ARECO

CONSUMO DE ANTIDEPRESSIVOS PELA POPULAÇÃO DE PATO BRANCO - PR

Trabalho apresentado ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para a obtenção do título de Licenciado em Ciências Biológicas.
Orientadora: Prof.ª Dra. Thereza Christina Monteiro de Lima.

PATO BRANCO
2013

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Areco, Ricardo Pinto
Consumo de antidepressivos pela população de Pato Branco-PR / Ricardo Pinto Areco ; orientador, Thereza Christina Monteiro de Lima - Florianópolis, SC, 2013.
44 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Graduação em Ciências Biológicas.

Inclui referências

1. Ciências Biológicas. 2. consumo de antidepressivos.
3. População de Pato Branco. 4. ano 2012. I. Lima, Thereza Christina Monteiro de . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Ciências Biológicas. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus que me deu força e coragem, um pouco de persistência e doses de determinação para completar esta etapa em minha vida.

Agradeço também a minha querida esposa Indianara Zandoná Boscari, que de forma especial e carinhosa compreendeu minha ausência, teve paciência e que nunca deixou de me apoiar. Dedico a você, meu amor, esta vitória.

Quero agradecer a minha família, aos meus pais Vicente e Ilma, a minha irmã Sandra e, principalmente, a minha irmã Gladys, e também aos meus sobrinhos Carla e Luiz, por sempre acreditarem em mim e nunca terem desistido de me colocar no caminho certo. Obrigado por me apoiarem em todos os momentos de minha vida.

Agradeço ao meu irmão Walfrido (*in memoriam*), que sempre quis o meu bem. Sei que de onde quer que esteja sempre torceu por min.

Agradeço a minha sogra Nersi Zandoná, por me ajudar a cuidar do Breno enquanto precisava estudar e por sempre me incentivar a prosseguir com meus estudos.

Agradeço a vocês meus amados filhos Breno e Gabriella, vocês são minha vida. A vocês dedico todo meu amor e carinho.

Agradeço a todos os professores do curso que foram tão importantes na minha vida acadêmica.

Agradeço em especial a minha orientadora Prof.ª Dra. Thereza Christina Monteiro de Lima, por me apoiar e me dar o suporte teórico necessário para a conclusão deste trabalho.

Agradeço a toda equipe administrativa do polo de Pato Branco, como também ao pessoal da UFSC, principalmente à Cácia Weber e às coordenadoras do curso, Leila da Graça Amaral e Márcia Imenes Ishida, pelo apoio sempre que recebi.

Agradeço a todos os tutores, principalmente ao tutor Leonardo Barros, que considero um grande amigo.

Agradeço aos colegas Jair Ventura, Simone Barp e Rudiane Pimentel, pela grande parceria desde o inicio da faculdade, agradeço também aos demais colegas do polo de Pato Branco e também os colegas de outros polos pela união e companheirismo e pela bela amizade infindável.

Agradeço a todas as pessoas que de uma forma ou de outra ajudaram a concretizar este sonho!

“É muito melhor arriscar coisas grandiosas, alcançar triunfos e glórias, mesmo expondo-se a derrota, do que formar fila com os pobres de espírito que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem nessa penumbra cinzenta que não conhece vitória nem derrota”.

(Theodore Roosevelt)

RESUMO

Este estudo teve como objetivo coletar dados sobre as prescrições de antidepressivos que foram feitas município de Pato Branco, no Paraná, em 2012, e estão registradas nos livros de controle especial do Departamento de Saúde do município. Os dados aqui coletados e discutidos poderão ser usados para futuras ações de esclarecimento ao público sobre os riscos da automedicação e o abuso de antidepressivos. Os dados também poderão servir para as autoridades da área de saúde do município terem subsídio para implementar políticas de saúde pública em consonância com políticas brasileiras e internacionais, uma vez que fizemos uma comparação dos dados coletados em Pato Branco – PR com outros disponíveis em diversos municípios, estados e países, levando em conta a política da Organização Mundial de Saúde na área específica.

Palavras chave: Antidepressivos; Depressão; Psicotrópicos.

ABSTRACT

This study aimed to collect data about antidepressant consumption in the city of Pato Branco, Paraná, Brazil, using registered prescriptions of antidepressant drugs obtained from official books of special control obtained in the Health Department of the city in 2012. The collected data can be used for future education actions of the population regarding the risks of self medication in general and of antidepressant abuse in particular. Data can also be useful for decisions on new public policies by the city Health authorities based on the local data and in agreement with Brazilian and international policies since a comparison with national and international data were performed, taking into account the World Health Organization policy in this specific field.

Keywords: Antidepressants; Depression; Psychotropic.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mapa de localização do Município de Pato Branco - PR..... 26
Figura 2: Principais fármacos antidepressivos prescritos e dispensados à população da cidade de Pato Branco em 2012. 34
Figura 3: Fármacos antidepressivos inibidores seletivos da captura da serotonina mais prescritos em Pato Branco no ano de 2012. 35
Figura 4: Fármacos antidepressivos tricíclicos mais prescritos em Pato Branco no ano 2012..... 36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Principais medicamentos antidepressivos prescritos em Pato Branco no ano de 2012 (em mg). 30
Tabela 2: Principais medicamentos antidepressivos prescritos em Pato Branco no ano de 2012 (em mL). 32
Tabela 3: Principais fármacos antidepressivos prescritos e dispensados à população da cidade de Pato Branco em 2012. 33
Tabela 4: Fármacos antidepressivos inibidores seletivos da captura da serotonina mais prescritos. 35
Tabela 5: Fármacos antidepressivos tricíclicos mais prescritos. 36

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 21
2 OBJETIVOS 25
2.1 OBJETIVO GERAL 25
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 25
3 METODOLOGIA 26
3.1 LOCALIZAÇÃO 26
3.2 COLETA DE DADOS 26
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 28
5 CONCLUSÕES 40
REFERÊNCIAS 42

1 INTRODUÇÃO

O uso de fármacos psicoativos visando modificar o comportamento, o humor e as emoções, é intrínseco à natureza humana. Este uso tem basicamente dois objetivos: um para modificar o comportamento normal e produzir estados alterados de sentimentos com propósitos religiosos, cerimoniais ou recreacionais, e o outro para alívio de enfermidades mentais.

A história da psicofarmacologia moderna inicia-se no final da década de 40 quando foram introduzidos os primeiros fármacos com a finalidade específica de tratar os transtornos psiquiátricos (GORENSTEIN e SCAVONE, 1999). Em 1949, foi feito o primeiro relato de tratamento da mania com lítio, por Cade, seguido pela descrição dos efeitos antipsicóticos da clorpromazina, em 1952, por Delay e Deniker. Vieram depois os primeiros ansiolíticos, o meprobamato (1954) e o clordiazepóxido (1957), seguidos por uma imensa gama de benzodiazepínicos.

Assim, a psicofarmacologia desenvolveu-se empiricamente. Por exemplo, a origem dos antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (IMAO) ocorreu a partir da observação de que a iproniazida, substância usada no tratamento da tuberculose, era capaz de produzir melhora do humor e euforia (MILLAN, 2006). A iproniazida foi então introduzida no tratamento de pacientes hospitalizados com depressão após os estudos iniciais de Crane e Kline, de 1956 e 1958, respectivamente. Quase em paralelo, a pesquisa de novos compostos anti-histamínicos conduziu ao aparecimento da imipramina (1958), que foi o primeiro de uma série de antidepressivos tricíclicos. E, até o final da década de 50, já haviam sido descobertos cinco grupos de drogas capazes de promover efeitos clínicos em transtornos psiquiátricos: antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol), antidepressivos tricíclicos (imipramina), antidepressivos IMAO (iproniazida), ansiolíticos (meprobamato e clordiazepóxido) e antimania (lítio) (MILLAN, 2006).

Sessenta anos após a introdução destes fármacos originais, seu uso disseminou-se amplamente, resultando na inversão da tendência de crescimento das curvas de admissão hospitalar e ocupação de leitos, reduzindo a internação e o tempo de permanência de pacientes psiquiátricos. Nestas seis décadas, houve um incremento muito grande no arsenal terapêutico para depressão, por exemplo, tanto pelo aumento no número de compostos dentro dos mesmos grupos originais, quanto pelo surgimento de fármacos com perfil de ação diferente das originais (MILLAN, 2006).

Entretanto, em relação à eficácia, os compostos mais recentes acrescentaram muito pouco aos originais, embora se possa reconhecer que muitos deles são realmente mais seletivos, levando à maior tolerabilidade e aderência ao tratamento, ainda que a tendência atual seja pela busca de medicamentos antidepressivos multialvos (MILLAN, 2006).

Desta forma, fica evidente que o uso de fármacos com eficácia demonstrada em distúrbios psiquiátricos tornou-se disseminado a partir de 1950. Atualmente, cerca de 10 a 15% das prescrições médicas são destinadas a atender os transtornos mentais. Esta prática reflete tanto a alta frequência de distúrbios psiquiátricos primários, quanto a ocorrência de reações emocionais quase inevitáveis em pessoas portadoras de doenças do Sistema Nervoso Central e de outros sistemas orgânicos. Além disso, muitos fármacos utilizados para outras finalidades também modificam as emoções e a cognição, seja por suas ações terapêuticas ou por efeitos tóxicos da dosagem excessiva (SILVA, 1998).

Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2009), a depressão grave é atualmente a principal causa de incapacitação em todo o mundo. Se estiverem corretas as projeções, caberá à depressão, nos próximos 20 anos, a dúbia distinção de ser a doença mais comum no mundo, afetando mais pessoas do que qualquer outro problema de saúde, incluindo câncer e doenças cardíacas.

A depressão é o quarto maior agente incapacitante de funções sociais afetando em todo o mundo mais de 120 milhões de pessoas por ano (FULONE, 2011). Segundo a OMS (2001), a depressão será também a doença que mais gerará custos econômicos e sociais para os governos, devido aos gastos com tratamento para a população e às perdas de produção. Atualmente, segundo a OMS, mais de 450 milhões de pessoas são afetadas diretamente por transtornos mentais, a maioria delas nos países em desenvolvimento. Ainda segundo a OMS, a depressão atinge pessoas em todos os países e sociedades do mundo, homens e mulheres, ricos e pobres e, em determinada fase da vida, mais de 25% das pessoas no mundo serão acometidas por transtornos mentais.

A depressão é caracterizada por sentimentos de tristeza, desespero e inadequação intensos, raciocínio lento, baixa autoestima, perda de concentração, insônia, anorexia, perda de energia e de libido. A depressão endógena, também chamada de melancólica ou depressão maior, acomete cerca de 10% da população, e tem histórico familiar e predisposição genética. Na sua forma mais grave, que atinge até 15% dos indivíduos com este distúrbio, existe a ideação suicida. Um milhão de pessoas cometem anualmente suicídio. Entre 10 e 20 milhões de pessoas afetadas pela depressão tentam se suicidar. Além do risco significativo de

suicídio, os indivíduos depressivos têm a probabilidade de morrer de outras comorbidades, como cardiopatia ou câncer (RANG *et al*., 2007). A depressão reativa acomete cerca de 3 a 10% da população e ocorre em consequência de acontecimentos específicos como, por exemplo, perda de uma pessoa querida ou do emprego. Acomete principalmente mulheres e aumenta com a idade (BALDESSARINI & ROSS, 1996).

As formas de tratamento da depressão podem ser agrupadas em medicamentosas e não medicamentosas. Na terapia medicamentosa, os antidepressivos, prescritos nas doses terapêuticas, são extremamente úteis em diferentes aspectos da depressão nos seus diversos graus de severidade (SILVA, 1998). No entanto, todos eles promovem efeitos colaterais que dificultam a adesão ao tratamento.

Os principais efeitos colaterais que os antidepressivos podem causar são: sedação, efeitos anticolinérgicos (boca seca), constipação, visão embaçada, retenção urinária, hipotensão postural, impotência, tontura, insônia, cefaléia, agitação, arritmias ventriculares, risco de interações medicamentosas em razão de aumento do metabolismo do fármaco (RANG *et al.*, 2007).

A escolha dos antidepressivos não se baseia apenas em eficácia, mas em outros critérios que envolvem segurança, tolerabilidade, toxicidade em dose excessiva, resposta prévia do paciente ou de um familiar a determinado agente, experiência do médico no manejo de um determinado fármaco, e ocorrência de situações especiais que exijam antidepressivos isentos ou com menor grau de alguns dos efeitos adversos e custo. Os atuais problemas de saúde pública referentes ao abuso dos antidepressivos podem ser devido ao abuso nas indicações desses medicamentos por profissionais da saúde, particularmente os médicos de várias especialidades, pois não apenas os psiquiatras os prescrevem.

Os antidepressivos são controlados pela ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária – sendo que a dispensação de antidepressivos só pode ser feita mediante receita especial do médico que fica retida para posterior controle (ANVISA, 1998). No entanto, não se tem a exata noção do que ocorre em termos de saúde pública, com esta classe de medicamentos tanto em nível local, como regional e nacional, embora alguns dados internacionais estejam disponíveis para consulta.

Assim, proteger e melhorar a saúde mental da população constitui uma tarefa complexa, que envolve múltiplas decisões. Requer a fixação de prioridades entre as necessidades de saúde mental, condições, serviços, tratamentos e estratégias de prevenção e promoção, bem como escolhas a serem feitas em relação ao seu financiamento. É preciso que os serviços e as estratégias de saúde mental sejam bem coordenados tanto

entre si como com outros serviços, tais como a segurança social, educação, emprego e habitação. Os resultados em saúde mental devem ser monitorados e analisados, para que as decisões possam ser continuamente ajustadas, no sentido de fazer face aos novos desafios (OMS, 2001).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Fazer um levantamento de dados quanto ao uso dos principais antidepressivos dispensados na cidade de Pato Branco, no período de janeiro a dezembro de 2012, usando arquivos de receituários arquivados pela ANVISA local.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar quais são os principais antidepressivos vendidos e também os distribuídos pela rede pública de saúde no ano de 2012 na cidade de Pato Branco - PR;
- Fornecer subsídios para as autoridades na área de saúde local, afim de que estas tomem decisões a respeito do assunto em pauta;
- Disponibilizar ao público em geral, sob a forma de folheto explicativo, esclarecimentos sobre a depressão e seu tratamento.

3 METODOLOGIA

3.1 LOCALIZAÇÃO

Pato Branco é um município brasileiro localizado no sudoeste do Paraná (Figura 1), com população de 72.370 habitantes, sendo que, deste total, 34.984 são homens e 37.386 são mulheres. Seu índice de desenvolvimento humano (IDH) de 0,849 colocando-a como a 36ª melhor cidade em qualidade de vida do Brasil. A cidade se destaca na microrregião como um centro de serviços com ênfase nos setores da saúde e da educação (IBGE, 2010).

A partir de 1996, Pato Branco buscou variar sua economia através de incentivos fiscais a empresas dos setores de informática e eletroeletrônico, o que resultou na criação de um pequeno centro tecnológico industrial. A agricultura também representa uma importante fatia na economia do município.

Figura 1: Mapa de localização do Município de Pato Branco - PR.
Fonte: Governo do Estado do Paraná, s.d.

3.2 COLETA DE DADOS

Os dados de consumo sobre quais são os principais antidepressivos distribuídos no município foram coletados, tabulados e analisados a partir dos relatórios mensais enviados à Secretaria Municipal de Saúde

pelas farmácias públicas e privadas que fizeram a dispensação de antidepressivos no município de Pato Branco – PR, no ano de 2012. Este estudo não coletou os dados apresentados pelas farmácias de manipulação do município, nem o sexo ou a idade dos pacientes, o que poderia ser mais abrangente, porém, esses dados (sexo e idade) não estavam presentes nos arquivos e a quantidade de relatórios arquivados multiplicados pelos meses do ano e multiplicados pela quantidade de farmácias do município impossibilitou um aprofundamento maior devido ao grande número de informações e o curto espaço de tempo para a realização desta pesquisa. Após a coleta dos dados de prescrição e dispensação de antidepressivos em Pato Branco no ano de 2012, foram construídos gráficos e tabelas com os dados obtidos para que se pudesse fazer uma comparação entre a amostra deste estudo com outros estudos existentes já publicados. Os dados foram interpretados, para que houvesse uma avaliação mais fidedigna sobre a automedicação abusiva.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento dos dados sobre as prescrições de antidepressivos no município de Pato Branco – PR no ano de 2012 (Tabela 1), feito nos livros da Secretaria de Saúde do município, mostrou que 12 diferentes antidepressivos foram os mais prescritos no ano, sendo estes antidepressivos de diferentes mecanismos de ação (como discutiremos mais adiante), em uma quantidade total de 1.662.744 comprimidos (98,91 %) e 18.385 mLs (1,09 %), números que levando em conta a população total adulta do município estimado em 55.000 adultos, representa uma média de 30 comprimidos/adulto/ano, ou seja, um mês de prescrição, se todos os adultos recebessem este tipo de medicamento, uma vez que, na maior parte das prescrições de antidepressivos, o regime terapêutico é de um comprimido/dia.

Como nem todo adulto é diagnosticado e medicado com antidepressivo, se usarmos a estimativa de prevalência de depressão de 2,86 % na região Sul do Brasil (BARROS *et al*., 2006), o que significa cerca de 1600 pessoas com depressão no município, teremos uma média de 1040 comprimidos/adulto/ano, ou seja, entre 2-3 comprimidos/dia/paciente. As diretrizes da Associação Médica Brasileira para tratamento da depressão, revisadas em 2009, propõem tratar o episódio depressivo por pelo menos quatro semanas antes de mudar de estratégia terapêutica. Assim, o tratamento aplicado à depressão deve ser reavaliado em nosso município, pois pode estar ocorrendo o prolongamento desnecessário do uso do fármaco, ou o uso de uma superdosagem. As diretrizes também recomendam que, em casos de depressão leve, seja adotado como tratamento apenas a psicoterapia. Segundo estudos comparativos feitos pela Organização Pan-americana de Saúde (OPS), a combinação terapêutica farmacológica junto com a psicoterapia foi a que obtive melhores resultados positivos, e isto deve ser levado em consideração pelas autoridades de Saúde Pública do município.

Assim, pode estar havendo um consumo exagerado sim, mas também devemos ressaltar que muitos pacientes utilizam, por prescrição médica, um antidepressivo por cerca de dois anos, enquadrando-se neste regime de tratamento chamado de fase de manutenção. A quantidade encontrada nos arquivos, ou seja, mais de 1.600,000 comprimidos, ainda seria considerada alta se todos os que consomem esse medicamento estiverem na fase de manutenção, segundo as diretrizes da AMB revisadas em 2009.

Outro fator importante apontado pela OPS é que o médico que faz a atenção primária deve estar preparado e atento aos sintomas da de-

pressão e, sempre que possível, solicitar a consulta, supervisão e apoio de um profissional especialista em saúde mental como componente essencial em qualquer plano de tratamento (OPS, 2010).

No município os antidepressivos mais prescritos foram a fluoxetina, a sertralina e a amitriptilina, que juntos correspondem a cerca de 75 % das prescrições. Conforme este levantamento, se somados todos os antidepressivos e divididos pela população adulta do município, que é estimada em 55.000 habitantes, daria para tratar ininterruptamente todos os indivíduos adultos por cerca de 30 dias. Como se estima que 10 % da população mundial tenha depressão, poderíamos dizer que 5.500 pessoas tratadas com esta quantidade de comprimidos e na forma líquida receberam tratamento por 300 dias consecutivos no ano de 2012, 1 comprimido ao dia. Como nem todo adulto é diagnosticado e medicado com antidepressivo, se usarmos a estimativa de prevalência de depressão de 2,86 % na região Sul do Brasil (BARROS *et al*., 2006), o que significa cerca de 1600 pessoas com depressão no município, teremos uma média de 1040 comprimidos/adulto/ano, ou seja, entre 2 e 3 comprimidos/ dia/ paciente. No entanto, não sabemos se os pacientes que receberam a prescrição de antidepressivos no município de Pato Branco em 2012 fazem uso de apenas 1 medicação, ou se recebem politerapia, isto é, mais de um antidepressivo, até com mecanismos de ação diferentes.

Entre os antidepressivos utilizados destaca-se, como citado anteriormente, a fluoxetina que é um inibidor altamente seletivo da recaptação de serotonina, sendo bem absorvida e tendo sua concentração máxima de plasmáticos atingida em 4 a 8 h. Assim, segundo Chica (2003), estes inibidores bloqueiam uma importante via de degradação das aminas neurotransmissoras, o que possibilita o acúmulo de mais aminas nos locais pré-sinápticos e a liberação de outras mais. No entanto, este fármaco inibe ainda diversas enzimas metabolizadoras de drogas, fato que leva a várias interações fármaco-fármaco significativas com outros antidepressivos e também com outros medicamentos. Vale destacar que uma interação farmacodinâmica importante que ocorre quando se usa um ISRS na presença de um inibidor da monoamina oxidase (CHICA, 2003), o que pode levar a efeitos colaterais importantes.

Além da fluoxetina, cabe ressaltar que outros antidepressivos foram bastante utilizados pela população desta cidade, conforme se observa nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Principais medicamentos antidepressivos prescritos em Pato Branco no ano de 2012 (em mg).

ANTIDEPRESSIVOS	UNIDADES PRESCRITAS	PORCENTAGEM
AMITRIPTILINA	COMPRIMIDOS	
10 mg	990	0,06
25 mg	352.355	21,20
75 mg	880	0,05
BUPROPIONA	COMPRIMIDOS	
150 mg	53.540	3,22
300 mg	10.080	0,61
CITALOPRAM	COMPRIMIDOS	
20 mg	81.393	4,90
40 mg	2.408	0,14
CLOMIPRAMINA	COMPRIMIDOS	
10 mg	940	0,06
25 mg	27.720	1,67
75 mg	1.200	0,07
DULOXETINA	COMPRIMIDOS	
30 mg	2.730	0,16
60 mg	5.740	0,35
ESCITALOPRAM	COMPRIMIDOS/ML*	
10 mg	26.274	1,58
15 mg	1.904	0,11
20mg	4.396	0,26
20 mg/20 ml/gotas	1.060*	
FLUOXETINA	COMPRIMIDOS/ML*	
10 mg	1.960	0,12
20 mg	544.284	32,73
20 mg/20 mL/gotas	17.325*	
IMIPRAMINA	COMPRIMIDOS	
10 mg	1.460	0,09
25 mg	43.025	2,59
75 mg	2.140	0,13
NORTRIPTILINA	COMPRIMIDOS	
10 mg	2.220	0,13
25 mg	36.940	2,22
50 mg	1.830	0,11
75 mg	1.010	0,06

PAROXETINA	COMPRIMIDOS	
10 mg	1.800	0,11
12,5 mg	1.200	0,07
15 mg	440	0,03
20 mg	36.693	2,21
25 mg	3.270	0,20
40 mg	120	0,01
SERTRALINA	COMPRIMIDOS	
25 mg	3.052	0,18
50 mg	362.850	21,82
75 mg	900	0,05
100 mg	2.070	0,12
VENLAFAXINA	COMPRIMIDOS	
37,5 mg	6.076	0,37
75 mg	27.474	1,65
150 mg	9.380	0,56
TOTAL	1.681.129	100

Fonte: ANVISA, 2012.

Conforme estudo realizado por Chica (2003), para o diagnóstico de depressão, no mínimo cinco dos sintomas seguintes tem de estar presentes durante um período de, pelo menos, duas semanas consecutivas. Esses sintomas podem ser relatos subjetivos ou relatados por outros e devem ocorrer todos os dias no período:

1. Humor deprimido durante a maior parte do dia;
2. Perda do interesse ou do prazer em todas ou quase todas as atividades;
3. Perda ou ganho significativo de peso quando não está fazendo dieta ou superalimentação ou diminuição ou aumento no apetite;
4. Insônia ou hipersonia;
5. Agitação ou retardo psicomotor;
6. Fadiga ou perda de energia;
7. Sentimento de inutilidade ou de culpa excessiva ou imprópria;
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão;
9. Pensamentos de que seria melhor estar morto, ou ideação suicida, quase todo dia; uma tentativa de suicídio;
10. Uma etiologia orgânica foi excluída;
11. Sem uma reação normal à perda de uma pessoa amada;
12. Não superposto à esquizofrenia.

Neste sentido, quando o paciente apresenta discreta tristeza e auto depreciação, com pouco sono e distúrbios de apetite, uma tentativa de aconselhamento sobre eventos em sua vida e o auxílio profissional para delinear as prioridades e atividades apropriadas, mais uma associação com exercícios, dietas, repouso adequado e medidas gerais de saúde podem ser suficientes. Caso os sintomas se tornem mais acentuados, com perturbação do sono e do apetite, e a pessoa se sentir incapaz de trabalhar, estudar ou fazer as tarefas de casa, deve-se pensar a possibilidade de uma medicação antidepressiva adicional (CHICA, 2003).

Tabela 2: Principais medicamentos antidepressivos prescritos em Pato Branco no ano de 2012 (em mL).

ANTIDEPRESSIVOS	**UNIDADES PRESCRITAS**	**PORCENTAGEM**
ESCITALOPRAM	ML	
20 mg/20 ml/gotas	1.060	5,77
FLUOXETINA	ML	
20 mg/20 mL/gotas	17.325	94,23
TOTAL	18.385	100

Fonte: ANVISA, 2012.

Em relação a cada um dos antidepressivos mais prescritos (Tabela 3), pode-se observar que cada um destes fármacos foi prescrito no município de Pato Branco de acordo com as normativas internacionais da Organização Mundial da Saúde, o que é um aspecto positivo. O mais receitado é a fluoxetina devido à facilidade de sua posologia e dos seus poucos efeitos colaterais. Este antidepressivo é também o primeiro de uma nova série de medicamentos, caracterizado por ser de fácil administração, o que facilitou que os clínicos gerais passassem a receitá-la, sem terem necessidade de enviar os doentes para o psiquiatra (AFONSO ALBUQUERQUE, presidente do Colégio de Psiquiatria, órgão consultivo da Ordem dos Médicos *apud* CHICA, 2003). A este respeito, o Brats (2012), documento da ANVISA sobre a terapia medicamentosa na depressão, aponta:

> "Estudos apontam a dificuldade do diagnóstico da doença quando feito por médicos da atenção primária. Uma meta-análise de 41 estudos - que avaliaram a acurácia dos diagnósticos de depressão desassistida (não tratada), realizados na atenção básica por clínicos gerais - encontrou que a doença foi realmente identificada em 47,3 % dos casos

> (IC 95 %: 41,7 % - 53,0 %) e a sensibilidade do teste diagnóstico variou de 6,6 % a 78,8 %. O número de avaliações necessárias para se realizar um diagnóstico correto é conhecido como NNS (do inglês *Number Needed to Screen*) e, no estudo citado, o valor encontrado foi 2. Ou seja, metade dos casos foi corretamente diagnosticado. Quando os mesmos pacientes foram reavaliados, o número de casos diagnosticados corretamente caiu para um a cada cinco. Tais achados sugerem que a cada 100 pacientes selecionados, há mais casos falsos positivos que verdadeiros positivos e falsos negativos. Ou seja, na atenção primária, muitas vezes a depressão pode tanto ser sub quanto superestimada" (BRATS, 2012).

Fica claro, portanto, que é necessário rever as políticas de saúde mental do município, levando em conta a quantidade de prescrições de antidepressivos encontradas nos arquivos da ANVISA de Pato Branco-PR.

Como já apontamos, fica evidente que o antidepressivo mais prescrito foi a fluoxetina (Prozac^{R}), como apresentado na Tabela 3 e Figura 2. A razão para tal pode ser sua facilidade de absorção e seus poucos efeitos colaterais, conforme já citado. A fluoxetina é o antidepressivo mais prescrito no Brasil e no mundo (RANG *et al.*, 2007), passou a ser considerado como tratamento de moda, adquirindo popularidade na mídia (FULONE, 2011).

Tabela 3: Principais fármacos antidepressivos prescritos e dispensados à população da cidade de Pato Branco em 2012.

ANTIDEPRESSIVOS	COMPRIMIDOS PRESCRITOS
Fluoxetina 20 mg	544.284
Sertralina 50 mg	362.850
Amitriptilina 25 mg	352.355
Citalopram 20 mg	81.393
Bupropiona 150 mg	53.540
Imipramina 25 mg	43.025
Nortriptilina 25 mg	36.940

Fonte: ANVISA, 2012.

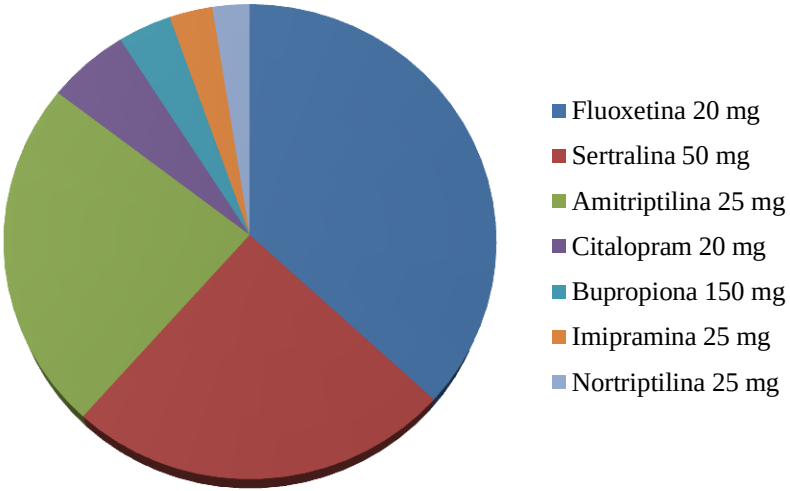

Figura 2: Principais fármacos antidepressivos prescritos e dispensados à população da cidade de Pato Branco em 2012.

O grupo de fármacos chamados de inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRs) é representado, por exemplo, pela fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram, esta classe de fármacos tem potente ação de inibir a receptação da serotonina envolvida nas causas bioquímicas da depressão. São tão eficazes quanto os tricíclicos, mas com alta taxa de adesão dos pacientes ao tratamento, muito mais tolerantes e seguros que os tricíclicos clássicos (FULONE, 2011). Pelo fato de serem mais bem tolerados, e não diferirem quanto à eficácia quando comparados aos demais antidepressivos, os ISRS constituem a primeira linha de tratamento, de acordo com a ANVIA (BRATS, 2012).

Constatou-se que entre os ISRs, os mais prescritos foram a Fluoxetina 20mg e a Sertralina 50 mg (Tabela 4 e Figura 3). E entre os 4 primeiros, dos 12 antidepressivos prescritos em 2012 no município, 3 são ISRS, como apresentado na Tabela 4. Os 3 ISRs juntos representam 59,5 % de todas as prescrições (Tabela 1). Isto provavelmente se deve por ser considerada de eficácia similar aos ADTs, porém, com a toxicidade menor que os ADTs e os IMAOs, reduzindo assim os riscos das superdosagens. Outro fator é que eles são usados para vários distúrbios

psiquiátricos, como no tratamento de transtornos de ansiedade, crises de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo.

Tabela 4: Fármacos antidepressivos inibidores seletivos da captura da serotonina mais prescritos.

ANTIDEPRESSIVOS	COMPRIMIDOS PRESCRITOS
Fluoxetina 20 mg	544.284
Sertralina 50 mg	362.850
Citalopram 20 mg	81.393

Fonte: ANVISA, 2012.

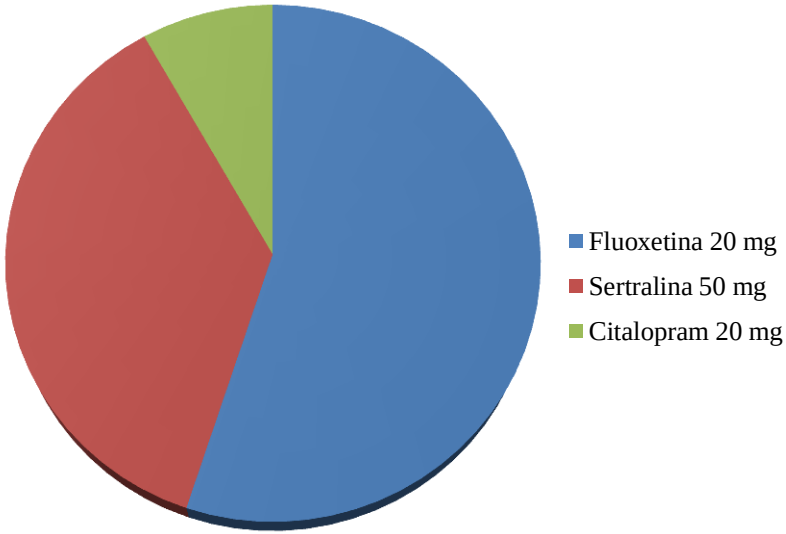

Figura 3: Fármacos antidepressivos inibidores seletivos da captura da serotonina mais prescritos em Pato Branco no ano de 2012.

Os antidepressivos tricíclicos, por sua vez, são representados, por exemplo, pela amitriptilina, imipramina, clomipramina e nortriptilina. Entre os antidepressivos tricíclicos, a Amitriptilina 25mg foi o fármaco mais prescrito pelos médicos (Tabela 5 e Figura 4). A razão para que ocorra a maior prescrição da Amitriptilina 25mg é provavelmente o fato de que a indicação desta seja para casos de depressão endógena moderada à grave, especialmente com características psicomotoras como insônias. Apesar de serem amplamente usados, devem ser levados em conta seus efeitos colaterais graves (RANG *et al.*, 2007).

Os antidepressivos tricíclicos causam cardiotoxidade grave (arritmias) e deve ser avaliado o risco de suicídio do paciente antes da prescrição. Os principais efeitos são sobre o coração e o sistema nervoso central, causam delírio e excitação no primeiro momento, e que pode ser acompanhado por convulsões, seguido por coma e depressão respiratória durante alguns dias. Os antidepressivos tricíclicos têm um potencial muito grande de promover efeitos adversos quando absorvidos juntamente com outros fármacos. Os ADTs potencializam os efeitos do álcool, levando a morte por depressão respiratória grave após o consumo mais intenso de bebida alcoólica (RANG *et al.*, 2007). Este aspecto não deve ser negligenciado quando de sua prescrição.

Tabela 5: Fármacos antidepressivos tricíclicos mais prescritos.

ANTIDEPRESSIVOS	COMPRIMIDOS PRESCRITOS
Amitriptilina 25 mg	352.355
Imipramina 25 mg	43.025
Nortripitilina 25 mg	36.940

Fonte: ANVISA, 2012.

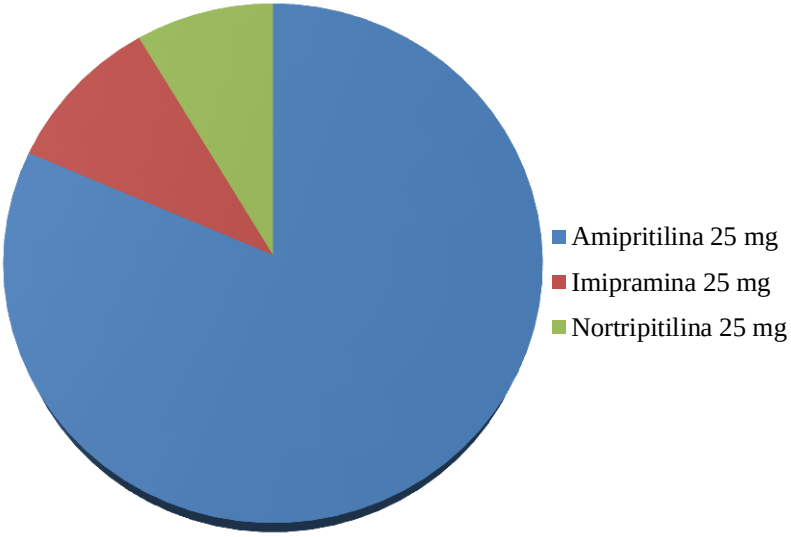

Figura 4: Fármacos antidepressivos tricíclicos mais prescritos em Pato Branco no ano 2012.

A bupropiona foi único fármaco antidepressivo inibidor da captura de dopamina e noradrenalina prescrito, com 53.540 comprimidos/ano (Tabela 1). Isto ocorreu provavelmente porque o uso deste fármaco no tratamento da depressão é muito específico para casos em que esta está associada à ansiedade (especialmente quando há compulsão), e também sua prescrição pode ser atribuída ao tratamento da síndrome da dependência ao tabaco, pois vários ensaios clínicos têm mostrado a eficácia da bupropiona neste tratamento, já que este fármaco alivia sintomas de abstinência, como irritabilidade, depressão e problemas de concentração (BRASIL, 2010).

No entanto, se considerarmos apenas os três antidepressivos mais prescritos no município (Tabela 5), ainda assim teremos mais de um milhão de comprimidos/ano, o que representa 18 dias de tratamento, supondo uma dose diária (conforme posologia mais comum) para cada adulto, considerando ainda que todos os adultos de Pato Branco tivessem sido diagnosticados e tratados para depressão. Se voltarmos ao cálculo de 3 % da população afetada pela patologia (BARROS *et al.*, 2006), teríamos cerca de 625 comprimidos/ paciente/ ano, ou seja, 2 comprimidos/dia/paciente durante um ano todo, o que deveria ser repensado em termos de Saúde Pública. Assim sendo, é possível que haja uma falta de critérios de racionalidade no uso destes fármacos. Portanto, é preciso reavaliar a psicoterapia oferecida no município, incluindo ações de esclarecimento à população referente ao uso abusivo de antidepressivos e seus efeitos colaterais, pois se observa que o uso indiscriminado de antidepressivos é uma realidade em nossa sociedade, e as autoridades de saúde deveriam olhar com mais atenção o consumo desenfreado destes medicamentos, assim como o de outros medicamentos psicotrópicos.

Em estudos realizados na última década foi detectado um aumento muito expressivo no consumo de psicofármacos em todo o mundo (SANTOS, 2009). Em Pelotas, no ano de 1995, em uma pesquisa de base populacional, encontrou-se uma prevalência de 12% no uso de psicofármacos. O maior consumo ocorreu entre pessoas que possuíam maior escolaridade e maior renda, também as mulheres acima de 55 anos, o consumo elevado foi constatado também em indivíduos que possuíam algum familiar com doença grave e em ex-fumantes (LIMA, 1995).

Na comunidade de Santo Antônio de Lisboa, um pequeno bairro de Florianópolis, em estudo realizado, com aproximadamente 3.000 habitantes, constatou-se que 14,51 % dos entrevistados faziam uso de psicofármacos. A utilização foi maior entre as mulheres com 38,88 % e nos homens foi de 19,2 % (GOULART, 2006). Sobre o tema, vários estudos apontam que a prevalência maior da depressão é nas mulheres, sendo

pelo menos duas ou três vezes mais frequente nestas do que em homens (WEISSMAN *et al.*, 1996).

Entretanto, nossa pesquisa, realizada no município de Pato Branco – PR, referente ao ano de 2012 não pode confirmar algumas das afirmações acima, pois este estudo não obteve dados como: sexo do paciente, escolaridade, idade e renda, uma vez que os arquivos disponibilizados pela ANVISA local não continham essas informações.

De acordo com a ANVISA (BRATS, 2012), o número de prescrições de antidepressivos, em particular, nos países desenvolvidos vem crescendo desde 1990 e tem-se tornado abusivo e irracional. O boletim publicado pelo Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) mostrou que a amitriptilina está entre as cinco substâncias mais prescritas no País, em formulações industrializadas da Portaria SVS/MS nº 344/1998, entre 2007 e 2010. Em 2010, foram dispensadas 3.060.358 unidades do medicamento, o que corresponde a 16 unidades para cada 1000 habitantes. Nosso estudo apontou a fluoxetina como o antidepressivo mais prescrito (544.284), ficando a amitriptilina na 3ª. posição no município com 352.355 unidades/ano. Estes números representam, respectivamente 100 unidades de fluoxetina e 64 de amitriptilina para cada 1000 habitantes, um número muito maior (6 e 4 vezes, respectivamente) que os dados nacionais e que deve levar a um estudo mais aprofundado por parte das autoridades de saúde do município.

Os antidepressivos são eficazes para o tratamento agudo das depressões moderadas e graves, porém não diferem do placebo em depressões leves (ANDERSON *et al.*, 2000). De acordo com a Organização Pan-americana de Saúde, é preciso tomar cuidado, pois os sintomas depressivos podem se confundir com outras doenças, por exemplo, a perda de peso e o cansaço podem estar associados ao diabetes, câncer e a doenças da tireóide. Também o uso de alguns medicamentos está associado a sintomas depressivos, tais como, benzodiazepínicos, betabloqueadores, narcóticos e esteróides (OPS, 2010). Portanto, fica claro a importância de conscientizar a população de maneira geral, chamando a atenção ao fato de que nem todo paciente que recebe a prescrição de um antidepressivo tem diagnóstico de depressão, pois os antidepressivos também são usados terapeuticamente para tratar outros transtornos como os de ansiedade. E que, o inverso é verdadeiro, quando nem todo sintoma depressivo é exclusivo de um quadro de depressão endógena. Este aspecto deve ser esclarecido para que não haja uma generalização das conclusões deste estudo sobre o consumo de antidepressivos, já que a utilização destes não tem um fim terapêutico único para tratar a depressão, como a grande maioria da população acredita ser exclusivamente.

Por outro lado, as autoridades de saúde municipais deveriam reavaliar o uso dos antidepressivos para evitar seu possível abuso ou uso indiscriminado/ excessivo.

5 CONCLUSÔES

As drogas antidepressivas representam uma arma poderosa na luta para o tratamento dos estados de depressão, além de outras patologias, sendo sua importância terapêutica indiscutível.

Conforme, alguns estudos de prevalência feitos em diversos países ocidentais mostram que a depressão é um transtorno frequente, essa prevalência anual em geral varia de 3 % a 11 % na população (KESSLER *et al.*, 1994). Geralmente os pacientes depressivos apresentam limitação as suas atividades e bem estar, pois a depressão está associada à incapacitação funcional e o comprometimento da saúde física. Além disso, esses pacientes são os que mais procuram serviços de saúde (JOHNSON *et al.*, 1992). Tudo isso mostra a necessidade e a importância do tratamento farmacológico (e psicoterapêutico) destes indivíduos, mas não justifica o uso indiscriminado ou o abuso na prescrição de antidepressivos.

No presente estudo constatou-se um número no mínimo preocupante de antidepressivos prescritos para a população de Pato Branco-PR no ano de 2012, pois foram prescritos 1.662.744 comprimidos, e na forma líquida foram prescritos mais de 18 litros de antidepressivos. Estes dados foram obtidos nos relatórios e balanços anuais entregues na ANVISA local, tendo sido fornecidos pelas farmácias e o Posto de Saúde Central do município. Os antidepressivos mais prescritos foram a fluoxetina, a sertralina e a amitriptilina, que juntos correspondem a 75 % dos antidepressivos consumidos. Os dois primeiros são inibidores seletivos de recaptação de serotonina e o terceiro um tricíclico. Destacamos a fluoxetina e a amitriptilina, que foram encontradas em grande quantidade nos relatórios da farmácia do posto de saúde central, pois esses medicamentos fazem parte dos medicamentos fornecidos pelo SUS, e sua maior prescrição talvez se deva a este fato.

Se somados todos os antidepressivos prescritos e divididos pela população adulta de Pato Branco, estimada em 55.000 habitantes, todos os indivíduos adultos do município poderiam ser tratados ininterruptamente por cerca de 30 dias. Como se estima que 10 % da população têm depressão valeria dizer que 5.500 pessoas tratadas com esta quantidade de comprimidos e na forma líquida receberam tratamento por 300 dias consecutivos no ano de 2012, sendo equivalente a um comprimido ao dia. Como nem todo adulto é diagnosticado e medicado com antidepressivo, se usarmos a estimativa de prevalência de depressão de 2,86 % na região Sul do Brasil (BARROS *et al.*, 2006), o que significa cerca de 1600 pessoas com depressão no município, teremos uma média de 1040

comprimidos/ adulto/ ano, ou seja, entre 2-3 comprimidos/ dia/ paciente, o que talvez deva ser deva ser revisto em termos de Saúde Pública. Assim, é possível que haja uma falta de critérios racionais no uso destes fármacos, sendo necessário reavaliar a psicoterapia oferecida no município, incluindo nesta reavaliação ações de esclarecimento à população quanto ao uso (abusivo) de antidepressivos e seus efeitos colaterais, pois o uso indiscriminado de antidepressivos é uma realidade em todo o mundo. Consequentemente, as autoridades de saúde deveriam olhar com mais atenção o consumo desenfreado destes medicamentos, assim como o de outros medicamentos psicotrópicos.

O boletim do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) mostrou que a amitriptilina é uma das cinco substâncias mais prescritas no País, entre 2007 e 2010. Em 2010, foram dispensadas 3.060.358 unidades do medicamento, o que corresponde a 16 unidades para cada 1000 habitantes (BRATS, 2012). Nosso estudo apontou a fluoxetina como o antidepressivo mais prescrito (544.284), ficando a amitriptilina na 3ª posição no município com 352.355 unidades/ano. Estes números representam, respectivamente 100 unidades de fluoxetina e 64 de amitriptilina para cada 1000 habitantes, um número muito maior (6 e 4 vezes, respectivamente) que os dados nacionais e que deve levar a um estudo mais aprofundado por parte das autoridades de saúde do município.

Desta forma, os dados obtidos nesta pesquisa levantam uma preocupação de que a utilização de antidepressivos no município de Pato Branco deve ser monitorada e/ou revista, para se constatar se é seguido ou não o padrão racional de uso recomendado pelas Diretrizes da AMB, constitudo de uso apropriado, nas doses corretas e pelo tempo recomendado, dos antidepressivos em estudo.

No entanto, é preciso lembrar que não sabemos se os pacientes que receberam a prescrição de antidepressivos no município de Pato Branco durante o ano de 2012 fazem uso de apenas uma medicação, ou se recebem politerapia, isto é, mais de um antidepressivo, até com mecanismos de ação diferentes. E, apesar do elevado número de prescrições, não se pode afirmar que todas as prescrições tem finalidade antidepressiva, pois os antidepressivos também podem ser usados para tratamento vários distúrbios psiquiátricos, (transtornos de ansiedade, crises de pânico e transtorno obsessivo-compulsivo), dependência à nicotina e para a dor crônica.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, I. M.; NUTT, D. J.; DEAKIN, J. F. **Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines.** British Association for Psychopharmacology. *Psychopharmacolog* 14 (1): 3-20, 2000.

ANVISA, **Portaria 344/98**, BRASIL 1998. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/344_98.htm. Acesso em 13/01/2013.

BALDESSARINI, R. J. **Fármacos e o tratamento dos distúrbios psiquiátricos**. Depressão e mania. In: GOODMAN & GILMAN. *As bases farmacológicas da terapêutica*, 9ª ed. MacGraw-Hill, 1996, p. 314-331.

BARROS, M.B.A., CÉSAR, L.G., CARANDINA, L., DALLA TORRE, G. **Desigualdades sociais na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD-2003**, *Ciência & Saúde Coletiva*, 11 (4): 911-926, 2006.

BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciências, Tecnologias e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010**. 2ª ed. Brasília, 2010.

BRATS (**Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**), ANVISA, Ano VI nº 18: 1-35, Março de 2012.

CHICA, C. L. **Processo de desenvolvimento de um novo produto farmacêutico – Aplicação ao caso dos antidepressivos**. Monografia de Especialização, Pós-Graduação em MBA Gerencia Empresarial e Negócios da Universidade de Taubaté, São Paulo, 2003.

FULONE, I. **Uso de antidepressivos e benzodiazepínicos no sistema único de saúde da cidade de Porto Feliz - SP**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, Sorocaba-SP, 2011. Disponível em: http://farmacia.uniso.br/prod_discente/2011/pdf/izabela_fulone.pdf. Acesso em 17/07/2013.

GORESTEIN, C. & SCAVONE, C. **Avanços em psicofarmacologia - mecanismos de ação de psicofármacos hoje.** *Rev. Bras. Psiquiatr.* 21 (1): 64-73, 1999.

GOULART R., **Estudo do uso de psicofármacos na comunidade de Santo Antônio de Lisboa.** Trabalho de Conclusão de Curso do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2006. Disponível em: <http://www.bibliomed.ccs.ufsc.br/CM0596.pdf>. Acesso em 04 de maio de 2013.

Governo do Estado do Paraná. **Mapas**. s. d. Disponível em: <http://www.geografia.seed.pr.gov.br/modules/galeria/uploads/5/55mpprdivis5.jpg>. Acesso em 20 de Janeiro de 2013.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **IBGE Cidades**. 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acesso em 20 de Junho de 2013.

JOHNSON, J.; WEISSMAN, M. M.; KLERMAN, G. L. **Service utilization and social morbidity associated with depressive symptoms in the community.** *JAMA*, 267(11):1478-83, 1992.

KESSLER R.C., McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. **Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey.** *Arch Gen Psychiatry*. 51(1):8-19, 1994.

LIMA M., **Morbidade Psiquiátrica Menor e Consumo de Psicofármacos em Pelotas, RS** Dissertação de Mestrado no Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas; Pelotas, RS, 1995.

MILLAN, M. J. **Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states**: Conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol & Ther*. 110 (2): 135–370, 2006.

Organização Mundial da Saúde (OMS). *Primeira Cúpula Global de Saúde Mental*, Atenas, Grécia, 2009. Disponível em: http://www2.uol.com.br/vivermente/noticias/depressao_sera_a_doenca_mais_comum_do_planeta_em_2030.html. Acesso em 17/07/2013.

Organização Mundial da Saúde. *Relatório sobre a saúde no mundo:* Saúde mental: nova concepção, nova esperança. *ATLAS.* Genebra, 2001. Disponível em: http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i006020.pdf. Acesso em 17/07/2013.

Organización Panamericana de la Salud. *Tratamiento farmacológico de los trastornos mentales en la atención primaria de salud.* Washington, D.C.: OPS, 2010. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/paho/2010/9789275331132_spa.pdf. Acesso em 17/07/2013.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Rang & Dale: Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

SANTOS, D. V. **Uso de Psicotrópicos na atenção primária no distrito sudoeste de Campinas e sua relação com os arranjos da clínica ampliada.** Dissertação de mestrado – Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, Campinas,, SP, 2009. Disponível em: http://cutter.unicamp.br/document/?code=000442018. Acesso em 17/07/2013.

SILVA P., **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1998. 1314 p.

WEISSMAN, M. M.; BLAND, R. C.; CANINO, G. J.; FARAVELLI, C.; GREENWALD, S.; HWU HG; JOYCE, P. R.; KARAM, E. G.; LEE, C. K.; LELLOUCH, J.; LÉPINE, J. P.; NEWMAN, S. C.; RUBIO-STIPEC, M.; WELLS, J. E.; WICKRAMARATNE, P. J.; WITTCHEN, H.; YEH, E. K. **Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder.** *JAMA.* 276 (4):293-9, 1996.