



Evidências para o tratamento de depressão e ansiedade na atenção básica

Campo Grande

2023

Thiago Neves Gomes

Evidências para o tratamento de depressão e ansiedade na atenção básica

Monografia apresentada como requisito para a obtenção do título de Médico de Família e Comunidade ao Programa de Residência em Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande/ Fiocruz.

Orientadora: Larissa Alves da Costa – Médica de Família e Comunidade

Campo Grande

2023

RESUMO

Gomes, Thiago Neves. Evidências para o tratamento de depressão e ansiedade na atenção básica. Monografia de título de especialista em Medicina de Família e Comunidade, Programa de Residência em Medicina de Família e Comunidade da Secretaria Municipal de Saúde/Fiocruz de Campo Grande.

Palavras-chave: depressão, ansiedade, atenção primária à saúde, sistema único de saúde.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

APA – American Psychiatric Association;

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde;

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde;

DSM-V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição;

GABA - ácido gama-aminobutírico;

HPA – Hipófise-Pituitária-Adrenal;

MeSH – Medical Subject Headings;

OMS – Organização Mundial de Saúde;

PubMed – National Library of Medicine;

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais;

SciELO – Scientific Electronic Library Online;

SUS – Sistema Único de Saúde;

TDM – Transtorno Depressivo Maior;

UBS – Unidade Básica de Saúde.

LISTA DE FIGURAS

Lista de quadros

Tabela 1 – estratégia de busca.....	10
Tabela 2 – evidências para o tratamento farmacológico de depressão e ansiedade..	13

Lista de fluxogramas

Fluxograma 1 – processo de seleção dos artigos.....	12
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 QUESTÃO NORTEADORA E PROBLEMA DE PESQUISA	9
3 HIPÓTESE	9
4 OBJETIVO	9
4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	9
4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	9
5 MÉTODO	10
5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	11
5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	11
5.3 RISCOS	11
5.4 BENEFÍCIOS	11
5.5 ANÁLISE DE DADOS	11
6 RESULTADOS	12
7 DISCUSSÃO	17
8 CONCLUSÃO	22
9 REFERÊNCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

Apesar das doenças neuropsiquiátricas serem a principal causa de incapacidade no mundo, acredita-se que por questões socioeconômicas e culturais, uma minoria dos indivíduos afetados recebe o tratamento adequado (WANG et al., 2007). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2021), a depressão acomete aproximadamente 3,8% da população mundial, sendo mais prevalente acima dos 60 anos de idade. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V) define o transtorno depressivo maior (TDM) como a ocorrência de episódios em que se observa, dentre outros sintomas, humor deprimido, diminuição do prazer em todas ou quase todas as atividades, alteração do peso sem mudanças na dieta e distúrbios do sono. Estes episódios devem durar pelo menos duas semanas, embora geralmente persistam por mais tempo (APA, 2014).

Embora não exista um único modelo capaz de explicar todos os aspectos relacionados à depressão, alguns mecanismos fisiopatológicos estão presentes em diferentes pacientes, ou nos mesmos pacientes em diferentes momentos da vida. Uma das alterações mais estudadas é a modificação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, com elevação do nível sérico de cortisol, hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais. Ademais, estudos de neuroimagem realizados em pacientes com depressão revelaram uma diminuição do volume hipocampal, proporcional ao tempo em que estes permaneceram sem tratamento adequado, além de uma hiperativação de estruturas envolvidas com a regulação emocional, como a amígdala (MALHI; MANN, 2018).

Além disso, evidências sugerem a presença de mecanismos genéticos associados à vulnerabilidade no desenvolvimento de transtornos depressivos. Sabe-se que a presença do diagnóstico de depressão entre parentes de primeiro grau está associada a um risco três vezes maior de desenvolver o transtorno, e que a herdabilidade da depressão unipolar está estimada entre 40% e 70% (LESCH, 2004). Entretanto, a expressão da herdabilidade no transtorno depressivo maior também está associada ao ambiente familiar no qual o indivíduo está inserido. Dessa forma, ambientes familiares disfuncionais poderiam interagir com as predisposições genéticas, contribuindo para um risco aumentado de desenvolver TDM (WURTMAN, 2005). Pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior, em que coexistem

ansiedade, sintomas psicóticos, abuso de substâncias e transtorno de personalidade borderline apresentam maior severidade dos sintomas e pior prognóstico (APA, 2014).

Por sua vez, os transtornos de ansiedade, caracterizados pela presença de medo e ansiedade excessivos, estão presentes em cerca de 7,3% da população mundial (BAXTER et al., 2012). Segundo o DSM-V, estes transtornos podem ser categorizados de acordo com o tipo de objeto ou situação que induzem as perturbações comportamentais. Por exemplo, no transtorno de ansiedade social (fobia social), os indivíduos costumam se esquivar de situações sociais por temerem ser avaliados por terceiros. Outros exemplos incluem o transtorno de pânico, a agorafobia, o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno de ansiedade induzido por substância/medicamento (APA, 2014).

Semelhantemente à depressão, observa-se uma contribuição importante dos fatores genéticos para o desenvolvimento dos transtornos de ansiedade. Estudos realizados com pacientes diagnosticados com transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada e outras fobias específicas revelaram uma razão de chance quatro a seis vezes maior na presença de parentes de primeiro grau com o mesmo transtorno. Entretanto, apesar da considerável contribuição genética no desenvolvimento dos transtornos de ansiedade, vale ressaltar a importância das influências ambientais, como a exposição a estressores em período pré-natal e neonatal, associada a uma desregulação do eixo HPA e, conseqüentemente, a prejuízos na maturação e função cerebral (SCHIELE; DOMSCHKE, 2017).

Diante do exposto, entende-se que a depressão e a ansiedade são processos multifatoriais, associados a componentes genéticos e ambientais. Dessa forma, para que o tratamento adequado seja instituído, é necessário que o profissional responsável compreenda o paciente em sua integralidade, ou seja, que esteja ciente das questões psicossociais e econômicas envolvidas na patogênese do transtorno.

No Brasil, as Unidades Básicas de Saúde cumprem um papel importante no diagnóstico e manejo dos transtornos mentais em decorrência do vínculo criado entre a equipe e os usuários dos serviços de saúde. Além disso, a Atenção Básica é a porta de entrada do Sistema Único de Saúde e desempenha um papel articulador, promovendo aos pacientes um acesso adequado aos demais níveis de atenção à saúde, de acordo com o que é referenciado pelo paciente durante a consulta inicial na UBS.

Estudo realizado no estado do Rio Grande do Sul revelou que a prevalência de depressão entre os indivíduos que procuraram atendimento em uma unidade de referência da região foi de 17,6% (GONÇALVES; KAPCZINSKI, 2008). Isto posto, ressalta-se a importância de inserir o cuidado em saúde mental na atenção primária, visto que muitos pacientes que procuram atendimento em decorrência de comorbidades e doenças crônicas podem apresentar sinais e sintomas que extrapolam sua queixa principal e que sugerem a presença de algum transtorno mental até então subdiagnosticado.

2 QUESTÃO NORTEADORA E PROBLEMA DE PESQUISA

Como aprimorar o cuidado e tornar mais eficaz o manejo de depressão e ansiedade na Atenção Primária à Saúde?

3 HIPÓTESE

O manejo de depressão e ansiedade na Atenção Primária à Saúde pode se tornar mais eficaz a partir da elaboração de um estudo que sintetiza as evidências mais recentes acerca do tratamento dos transtornos em questão.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Descrever o tratamento farmacológico para depressão e ansiedade voltado para a Atenção Primária à Saúde, através de uma revisão bibliográfica da literatura, auxiliando na escolha da melhor conduta por parte dos profissionais.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

1. Identificar as medicações com maior evidência científica para o tratamento de depressão e ansiedade.
2. Descrever o tratamento farmacológico para depressão e ansiedade na atenção primária com base nas evidências mais recentes e consolidadas.

3. Discutir as alternativas para o tratamento farmacológico da depressão e ansiedade na atenção primária conforme a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) do SUS.

5 MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura, de caráter qualitativo – não há utilização de métodos estatísticos para a análise dos resultados. As buscas foram realizadas nos seguintes bancos de dados: *National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a seleção dos descritores, foi utilizada a plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e a plataforma *Medical Subject Headings* (MeSH), resultando nos seguintes descritores, associados ao Booleano “AND”: “((Unipolar Depression) AND (Anxiety)) AND (Drug Therapy)”. A tabela 1 contém as estratégias de busca utilizadas e o número de resultados encontrados em cada base de dados.

Quadro 1 – estratégia de busca

Base de dados	Descritores	Filtros	Resultados
PubMed	“((Unipolar Depression) AND (Anxiety)) AND (Drug Therapy)”	Ensaio clínico; ensaio clínico randomizado; últimos 5 anos; inglês e português.	187 resultados
SciELO	“((Unipolar Depression) AND (Anxiety)) AND (Drug Therapy)”	Não se aplica.	0 resultados
BVS	“((Unipolar Depression) AND (Anxiety)) AND (Drug Therapy)”	Ensaio clínico controlado; últimos 5 anos;	40 resultados

		inglês e português.	
--	--	---------------------	--

5.1 Critérios de inclusão

- 1) Ano de publicação: artigos publicados de 2017 a 2022 (últimos 5 anos);
- 2) Idioma: artigos publicados em inglês ou português;
- 3) Desenho metodológico: ensaios clínicos (randomizados ou não).

5.2 Critérios de exclusão

- 1) Ano de publicação: artigos publicados anteriormente ao ano de 2017.
- 2) Idioma: artigos publicados em outros idiomas que não fossem português ou inglês;
- 3) Desenho metodológico: outros tipos de desenho metodológico que não fossem ensaios clínicos.

5.3 Riscos

Não há riscos diretos ou indiretos que envolvam o ser humano por se tratar de uma revisão bibliográfica, visto que os dados incluídos neste estudo estão disponíveis para acesso público.

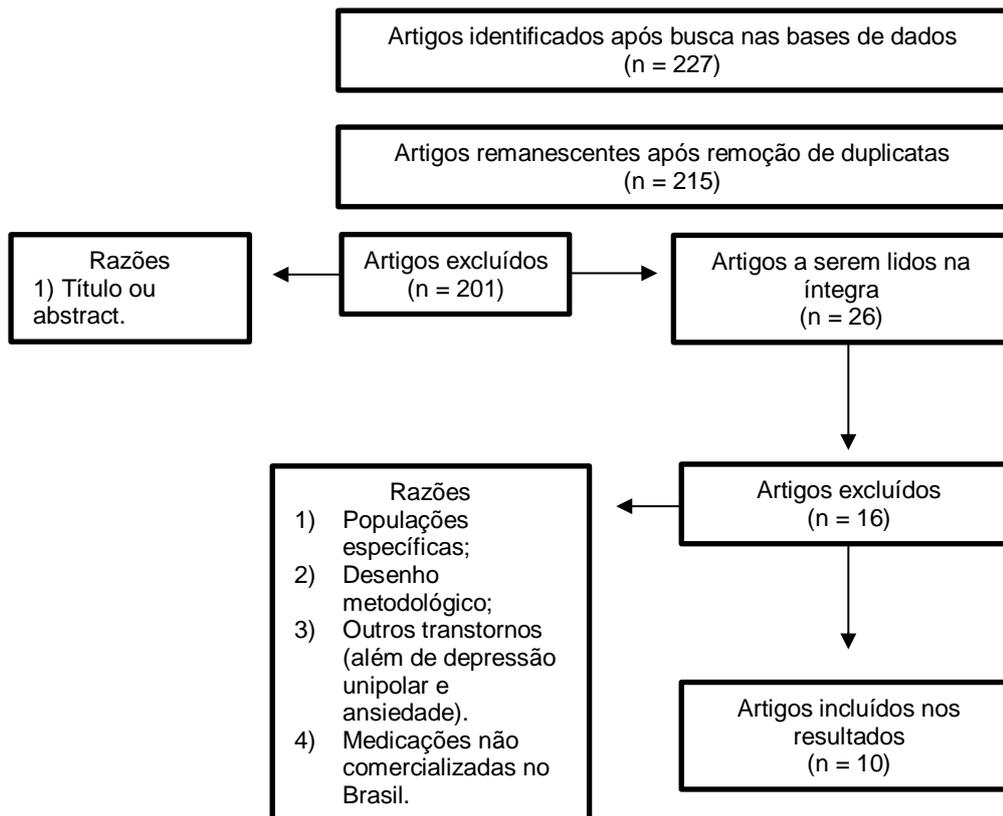
5.4 Benefícios

A elaboração do presente estudo tem como objetivo auxiliar os profissionais da APS a traçarem a melhor conduta para cada paciente, baseando-se nas evidências mais atuais e consolidadas na literatura nacional e internacional. Acredita-se que a instituição de um tratamento adequado possa influenciar na qualidade de vida dos pacientes diagnosticados com depressão e ansiedade, mesmo que a médio ou longo prazo.

5.5 Análise de dados

Após aplicadas as estratégias de busca, descritas no tópico “métodos”, utilizou-se a plataforma “Rayyan” para excluir os duplicados e selecionar os artigos que pudessem contribuir com a presente pesquisa, a partir da leitura do título e resumo de cada estudo. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e analisados criticamente, com o objetivo de extrair as evidências necessárias para a produção deste estudo. Por fim, procedeu-se à discussão dos resultados, como apresentado no corpo deste artigo. O fluxograma 1 demonstra o processo de seleção dos artigos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão citados acima.

Fluxograma 1 – processo de seleção dos artigos.



6. Resultados

Quadro 2 – evidências para o tratamento farmacológico de depressão e ansiedade.

Referência	Método	Comparação	Resultados
FOUNTOULAKIS et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado (1:1), duplo-cego e placebo-controlado.	Pacientes tratados com pregabalina 75-600 mg/dia versus placebo concomitantemente ao uso de escitalopram 10-20 mg/dia.	A adição de pregabalina ao tratamento com escitalopram em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada ou transtorno depressivo maior unipolar não resultou em redução dos sintomas de ansiedade e depressão.
LEWIS et al., 2019.	Ensaio clínico randomizado (1:1), duplo-cego e placebo-controlado.	Pacientes tratados com sertralina versus placebo.	Dentro de 6 semanas, é pouco provável que a sertralina possa reduzir os sintomas depressivos. Entretanto, observou-se redução da ansiedade e melhoria da saúde

			mental e da qualidade de vida.
COSTI et al., 2019.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo-controlado.	Pacientes tratados com até 1200 mg de lítio diariamente versus placebo após administração de ketamina por via endovenosa.	Para os pacientes com depressão resistente ao tratamento, a administração de quatro doses de ketamina por via endovenosa foi bem tolerada. O tratamento com lítio não foi superior ao placebo na continuidade da resposta antidepressiva após a cessação da infusão de ketamina.
ZHANG et al., 2020.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo-controlado.	Pacientes tratados com até 1500 mg de etossuximida versus placebo.	A etossuximida (500, 1000 ou 1500 mg) não foi mais efetiva que o placebo no quesito ação antidepressiva e ansiolítica nos pacientes com transtorno depressivo maior.

LIEBOWITZ et al., 2017.	Ensaio clínico duplo cego e placebo-controlado.	Pacientes tratados com vortioxetina 10-20 mg/dia versus placebo.	A vortioxetina parece ser segura e efetiva para pacientes com transtorno depressivo maior associado à fobia social.
KESSLER et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado e placebo-controlado.	Pacientes que utilizaram ISRS ou ISRSN por pelo menos 6 semanas tratados com mirtazapina versus placebo.	Para os pacientes com depressão refratária aos tratamentos convencionais, a associação de mirtazapina a um ISRS ou ISRSN não demonstrou benefícios clínicos importantes.
YU et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado e duplo cego.	Pacientes tratados com agomelatina 25-50 mg/dia versus paroxetina 20-40 mg/dia.	Os sintomas de ansiedade e, também, aqueles relacionados ao sono, melhoraram significativamente nos dois grupos. A agomelatina possui eficácia antidepressiva semelhante à paroxetina.
EARLEY et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado,	Pacientes tratados com	Não houve melhora

	duplo cego e placebo-controlado.	antidepressivos adjuvantes + cariprazina (1,5-4,5 mg/dia) versus antidepressivos adjuvantes + placebo.	significativa dos sintomas depressivos após administração de antidepressivos adjuvantes + cariprazina quando comparado ao placebo.
BUOLI et al., 2017.	Ensaio clínico simples-cego.	Pacientes tratados com trazodona versus clomipramina.	A trazodona e a clomipramina possuem eficácia semelhante no tratamento agudo do transtorno depressivo maior, embora a primeira droga seja mais bem tolerada.
WANG et al., 2017.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e placebo-controlado.	Pacientes tratados com vortioxetina (20 mg) versus placebo.	O tratamento com vortioxetina durante 10 semanas foi bem tolerado pelos pacientes e demonstrou maior eficácia na redução dos sintomas depressivos quando comparado ao placebo.

7. Discussão

O estudo de Fountoulakis et al., 2018, descrito na tabela 2, testou a eficácia da pregabalina quando comparada ao placebo como tratamento adjuvante para pacientes com transtorno de ansiedade generalizada associada a transtorno depressivo maior unipolar. Durante 8 semanas, os pacientes que estavam sob uso de escitalopram 10-20 mg/dia receberam pregabalina na dose de 75-600 mg/dia (n = 31) ou placebo (n = 29). Foi observado que a terapia conjunta de escitalopram e pregabalina não demonstrou evidência superior ao placebo na redução dos sintomas ansiosos. Entretanto, uma revisão sistemática que reuniu 117 ensaios clínicos randomizados (CIPRIANI et al., 2009) demonstrou que a terapia conjunta de escitalopram e sertralina possui maior eficácia e aceitabilidade, pela redução dos sintomas (maior ou igual a 50%) e pela menor probabilidade de descontinuação do tratamento. No Reino Unido, Lewis et al., 2019 (ver tabela 2) reuniram pacientes de 18 a 49 anos com sintomas depressivos de qualquer severidade ou duração nos últimos 2 anos, em que havia dúvida quanto ao benefício de um antidepressivo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos, sendo que um dos grupos recebeu 50 mg (ou uma cápsula) de sertralina via oral diariamente por uma semana, e depois duas cápsulas diariamente por até 11 semanas; o outro grupo recebeu placebo. Os resultados do estudo demonstraram ser pouco provável que a sertralina fosse eficaz na redução dos sintomas depressivos em um período de seis semanas de acompanhamento na atenção primária, mas foram observadas melhorias na ansiedade, qualidade de vida e autoavaliação no quesito saúde mental. Apesar das evidências descritas, o escitalopram, um estereoisômero do citalopram (S-citalopram), e a sertralina não estão incluídos na relação nacional de medicamentos essenciais do SUS. Como alternativa para a classe dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, o Sistema Único de Saúde oferece a fluoxetina. Para o transtorno depressivo maior, evidências sugerem uma dose inicial de 20 mg, uma vez ao dia, podendo haver aumento de 20 mg em intervalos iguais ou maiores a uma semana, até uma dose máxima de 80 mg/dia. Para o transtorno de ansiedade generalizada, recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de 10-20 mg uma vez ao dia, aumentando gradualmente até uma dose máxima de 60 mg/dia (RUSH, 2022). Para os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, é importante avaliar a presença de tendências suicidas em pacientes pediátricos e adultos jovens (18-24 anos), visto

que estes antidepressivos podem impulsionar pensamentos e ideias suicidas, automutilação e até mesmo o ato suicida pela descarga serotoninérgica e “energização” dos pacientes, descrito como “suicídio paradoxal”. Outras reações adversas significantes incluem um maior risco ao sangramento, principalmente em pacientes que fazem uso de antiplaquetários e/ou anticoagulantes; reações de hipersensibilidade, como dermatite, urticária e síndrome de Stevens-Johnson; hiponatremia e secreção inapropriada do hormônio antidiurético em pacientes com idade mais avançada e uso concomitante de diuréticos e; disfunção sexual, incluindo anorgasmia, ejaculação retardada, disfunção erétil e diminuição da libido (UpToDate, 2022).

COSTI et al., 2019 (ver tabela 2), investigaram a eficácia do lítio comparado ao placebo na continuidade do tratamento em pacientes com transtorno depressivo maior refratário aos tratamentos convencionais após quatro administrações de ketamina endovenosa na dose de 0,5 mg/kg. Os resultados demonstram que as administrações endovenosas de ketamina foram bem toleradas, mas que o lítio não se mostrou superior ao placebo no quesito prolongamento da resposta antidepressiva após 2 semanas do cessamento das infusões. Em contrapartida, meta-análises realizadas a partir de ensaios clínicos randomizados revelaram que a redução dos sintomas depressivos teria três vezes mais chance de ocorrer durante o tratamento adjunto com lítio quando comparado ao placebo. Além disso, o lítio seria eficaz em ampliar a resposta terapêutica de antidepressivos de primeira geração, como os tricíclicos, ou de segunda geração, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina. No Brasil, o lítio está incluído na relação nacional de medicamentos essenciais, e sugere-se que seja utilizado como tratamento adjuvante com a dose inicial de 300 mg/dia ou 300 mg duas vezes ao dia, podendo ser aumentada a cada um a cinco dias de acordo com a tolerância. A dose alvo do lítio costuma ser 600-1200 mg/dia ou uma dose suficiente para manter os níveis séricos em 0,6-1,2 mEq/L. A avaliação da resposta clínica deve ser feita após pelo menos quatro semanas de tratamento. Algumas observações importantes para se ter em mente antes de prescrever a terapia adjuvante com lítio dizem respeito às interações medicamentosas com diuréticos tiazídicos, anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Por fim, vale ressaltar que ainda há pouca evidência sobre o uso do lítio como monoterapia para o tratamento de transtorno depressivo maior unipolar, e que a preferência é que seja utilizado como terapia adjuvante (GITLIN, 2022).

Zhang et al., 2020 (ver tabela 2), avaliaram a eficácia da etossuximida quando comparada ao placebo e não observaram resposta antidepressiva robusta nos pacientes com transtorno depressivo maior não medicados. De acordo com a literatura, a etossuximida atua diminuindo os canais de cálcio do tipo T nos neurônios talâmicos, sendo efetiva para o tratamento de crises de ausência. Embora esta medicação não esteja incluída na relação nacional de medicamentos essenciais, outras medicações anticonvulsivantes, como o valproato de sódio, a carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital podem ser utilizadas na atenção primária à saúde. Entretanto, o valproato de sódio e a carbamazepina geralmente são utilizadas para tratar as crises de mania e/ou hipomania em pacientes com transtorno afetivo bipolar (SHELTON; BOBO, 2022). Outras medicações utilizadas como drogas anticonvulsivantes incluem os benzodiazepínicos. Na lista de medicações incorporadas ao Sistema Único de Saúde encontram-se o clonazepam, o diazepam e o midazolam. O mecanismo de ação destas medicações se dá pela ligação aos receptores ácido gama-aminobutíricos GABA(A), facilitando a ação inibitória do GABA endógeno pela alteração da permeabilidade da membrana aos íons cloreto (SCHACHTER, 2022). Evidências sugerem que a combinação de um benzodiazepínico com um antidepressivo para o tratamento de pacientes com transtorno depressivo maior resultou em uma redução da severidade da depressão, aumento da resposta ao tratamento e diminuição da descontinuidade ao tratamento devido aos efeitos adversos observados em monoterapia com antidepressivos. Entretanto, é necessário avaliar individualmente a necessidade da terapia combinada com benzodiazepínicos, devido aos riscos de tolerância, dependência psicológica, sedação, entre outros. Caso seja indicado o uso de um benzodiazepínico para o tratamento de depressão unipolar, recomenda-se o uso de clonazepam na dose de 0,5 mg pouco antes de dormir, ajustando a dose em uma ou duas semanas até uma dose máxima de 2 mg por dia, podendo ser dividida em duas tomadas. A escolha do clonazepam se dá pela alta potência e menor meia-vida desta medicação quando comparada ao diazepam (GODDARD, 2022).

Kessler et al., 2018 (ver tabela 2) avaliaram a eficácia da mirtazapina em combinação com inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina em pacientes com transtorno depressivo maior e refratariedade aos tratamentos convencionais, mas não encontraram evidência ou benefício clínico sobre o placebo. A mirtazapina está incluída na classe

dos antidepressivos tetracíclicos (ou atípicos) e tem efeito antagonista sobre receptores alfa-2-adrenérgicos pré-sinápticos, aumentando a liberação de norepinefrina e serotonina (UpToDate, 2022). Yu et al., 2018 (ver tabela 2), investigaram a eficácia de outro antidepressivo atípico, a agomelatina, na dose de 25-50 mg/dia, quando comparado à paroxetina, na dose de 20-40 mg/dia, e observaram eficácia antidepressiva semelhante para ambas as medicações após um curso de 8 semanas de tratamento. Apesar das evidências, a agomelatina e a paroxetina não estão incluídas na relação de medicamentos essenciais.

Liebowitz et al., 2017, e Wang et al., 2017 (ver tabela 2), avaliaram a eficácia da vortioxetina, medicação que atua inibindo a recaptção de serotonina, além de possuir atividade agonista sobre os receptores 5-HT_{1A} e atividade antagonista sobre os receptores 5-HT₃ (UpToDate, 2022). De acordo com o que foi observado nas pesquisas, a vortioxetina parece ser segura e efetiva na redução dos sintomas depressivos em pacientes com transtorno depressivo maior isolado e em pacientes com transtorno depressivo maior associado a fobia social quando comparado ao placebo. Entretanto, apesar das evidências, a vortioxetina ainda não é oferecida pelo Sistema Único de Saúde.

Earley et al., 2018 (ver tabela 2), avaliaram a eficácia do tratamento com antidepressivos adjuvantes associados a cariprazina quando comparado ao tratamento com antidepressivos adjuvantes e placebo e não encontraram evidências que sugerissem superioridade da cariprazina em relação ao placebo. Esta medicação está incluída na classe dos antipsicóticos de segunda geração (ou antipsicóticos atípicos) e atua por meio da atividade agonista que exerce sobre os receptores dopaminérgicos do tipo D₂ e sobre os receptores serotoninérgicos do tipo 5-HT_{1A}. A indicação para o uso da cariprazina está mais bem estabelecida para o tratamento de transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia, mas não para transtorno depressivo maior (UpToDate, 2022), e ainda não está disponível gratuitamente na rede de saúde.

Buoli et al., 2017 avaliaram a eficácia da trazodona em comparação com a clomipramina e encontraram eficácia semelhante para ambas as drogas no tratamento do transtorno depressivo maior. A trazodona atua inibindo a recaptção de serotonina e possui evidências para o tratamento de transtorno depressivo maior unipolar, com efeitos observados dentro de uma a duas semanas de tratamento. Inicialmente, sugere-se uma dose de 50 mg duas vezes ao dia, podendo ser incrementada em 50 mg/dia a cada 3 a 7 dias até uma dose alvo de 75-150 duas vezes ao dia. A partir da

resposta clínica e da tolerância observadas, pode haver um aumento de 50-100 mg/dia a cada duas ou quatro semanas. A dose máxima deve ser de 600 mg/dia (UpToDate, 2022). Vale ressaltar que trazodona não está incluída na relação de medicamentos essenciais da rede de saúde. Entretanto, com base nas evidências descritas, a clomipramina, disponibilizada gratuitamente pelo SUS, pode ser uma alternativa. A clomipramina atua sobre a recaptção de serotonina e norepinefrina e demonstra início dos efeitos sobre os transtornos de ansiedade a partir de duas semanas de tratamento, e melhoria dos efeitos em quatro a seis semanas. Algumas evidências sugerem que seja necessário um curso de tratamento com duração de doze semanas, principalmente em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo. A dose inicial recomendada para pacientes com transtorno depressivo maior varia de 25-50 mg uma vez ao dia antes de deitar-se, com incrementos de 50 mg a cada um a três dias até uma dose usual de 150 mg/dia (UpToDate, 2022).

Estudo publicado em 2018 reuniu evidências atuais acerca da efetividade de 21 antidepressivos regularmente utilizados para o tratamento agudo de adultos diagnosticados com transtorno depressivo maior e revelou que a agomelatina, a amitriptilina, o escitalopram, a mirtazapina, a paroxetina, a venlafaxina e a vortioxetina foram mais efetivas do que as outras medicações antidepressivas. Em contrapartida, a fluoxetina, a fluvoxamina, a reboxetina e a trazodona foram as drogas menos eficazes (CIPRIANI et al., 2018). Dentre as medicações com maior evidência no quesito efetividade, descritas no estudo em questão, apenas a amitriptilina está incluída na relação nacional de medicamentos essenciais do Sistema Único de Saúde. Entretanto, no mesmo estudo de Cipriani (2018), foi demonstrado que a amitriptilina está entre as drogas com maior taxa de interrupção do tratamento sem orientação médica devido aos efeitos adversos, que podem não ser muito bem tolerados pela maioria dos pacientes.

De acordo o guia canadense para o tratamento dos principais transtornos de ansiedade, as medicações com nível 1 de evidência e, portanto, consideradas primeira-linha para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada são o escitalopram, a sertralina, a duloxetina e a venlafaxina de liberação prolongada. Outras opções com mesmo nível de evidência seriam a agomelatina e a pregabalina (KATZMAN et al., 2014). Entretanto, nenhuma das medicações é oferecida gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde no Brasil. As medicações de segunda-linha incluem alguns benzodiazepínicos, como o alprazolam, o bromazepam, o

diazepam e o lorazepam, que apresentam nível 1 de evidência para o tratamento de transtorno de ansiedade generalizada. Entretanto, esta classe de medicações deve ser prescrita por um curto período devido ao risco de desenvolver tolerância e dependência. Outras medicações com evidência semelhante aos benzodiazepínicos são a bupropiona de liberação prolongada, a imipramina, a quetiapina de liberação prolongada e a vortioxetina (KATZMAN et al., 2014). Das medicações consideradas segunda-linha, apenas o diazepam e a bupropiona estão disponíveis no Sistema Único de Saúde.

8. Conclusão

A depressão e a ansiedade devem ser entendidas como patologias multifatoriais, envolvendo questões biológicas, psicológicas e sociais. Como descrito no corpo do presente trabalho, a incidência e a prevalência de transtornos mentais têm aumentado nas últimas décadas, refletindo diretamente no perfil de atendimento nas Unidades Básicas de Saúde. É papel do médico generalista ou do residente ou especialista em medicina da família e comunidade saber reconhecer a integralidade do paciente que chega ao consultório com queixas que, aparentemente, têm origem puramente fisiológica, mas que decorrem de processo psicopatológicos.

Com base nos dados apresentados no presente trabalho, percebe-se que os estudos com maior teor de evidência científica para o tratamento de depressão e ansiedade incluem medicações ainda não disponíveis gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde. A relação nacional de medicamentos essenciais oferece uma pequena gama de fármacos que, muitas vezes, já foram substituídos por outros mais atuais, cuja eficácia e segurança foram comprovadas por ensaios clínicos de superioridade. Além disso, em alguns municípios, os estoques das medicações que constam no RENAME não são devidamente repostos, refletindo em uma ineficácia na adesão e manutenção dos tratamentos propostos por questões socioeconômicas.

Por fim, ressalta-se a importância de políticas públicas, no sentido de promover uma verdadeira equidade, uma vez que os pacientes que fazem uso do SUS costumam ser pacientes com baixo poder aquisitivo, logo, que não dispõem de recursos financeiros suficientes para adquirir algumas das medicações elencadas pelos artigos avaliados, o que significa promover uma diferenciação da qualidade do tratamento de depressão e ansiedade que é empregado, baseando-se em critério de

renda. Nesse sentido, vale salientar a necessidade de investimento em pesquisas na área de saúde mental e nos medicamentos disponibilizados pelo RENAME.

9. Referências

APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BAXTER, A. J. et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychological Medicine*, v. 43, n. 05, p. 897–910, 10 jul. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde Portaria nº 2.516, de 21 de setembro de 2020. Brasília, 2020.

BUOLI, M. et al. Is trazodone more effective than clomipramine in major depressed outpatients? A single-blind study with intravenous and oral administration. *CNS Spectrums*, v. 24, n. 02, p. 258–264, 30 out. 2017.

Cariprazine: Drug information. UpToDate, 2022. Disponível: <
https://www.uptodate.com/contents/cariprazine-drug-information?search=cariprazine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~9&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1>. Acesso em: 20 de nov. 2022.

Clomipramine: Drug information. UpToDate, 2022. Disponível em: <
https://www.uptodate.com/contents/clomipramine-drug-information?search=clomipramine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~55&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1>. Acesso em: 28 de nov. 2022.

CIPRIANI et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. v. 373, p. 746-758, 2009.

CIPRIANI, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, v. 391, n. 10128, p. 1357–1366, abr. 2018.

COSTI, S. et al. Lithium continuation therapy following ketamine in patients with treatment resistant unipolar depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, v. 44, n. 10, p. 1812–1819, 1 set. 2019.

EARLEY et al. Cariprazine Augmentation to Antidepressant Therapy in Major Depressive Disorder: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychopharmacol. Bull*, v. 48, n. 4, p. 62-80, 2018.

Fluoxetine. Drug information. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/fluoxetine-drug-information?search=fluoxetine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1>. Acesso em: 15 de nov. 2022.

FOUNTOULAKIS, K. N. et al. Efficacy of Add-on Pregabalin in the Treatment of Patients with Generalized Anxiety Disorder and Unipolar Major Depression With an Early Nonresponse to Escitalopram: A Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*, v. 52, n. 04, p. 193–202, 31 ago. 2018.

GITLIN, M. Unipolar depression in adults: Treatment with lithium. UpToDate, 2022. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-treatment-with-lithium?search=unipolar%20depression%20lithium&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 17 de nov. 2022.

GODDARD, A. Unipolar depression in adults: Treatment with anxiolytics. UpToDate, 2022. Disponível em: < <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-treatment-with-anxiolytics?search=unipolar%20depression%20in%20adults%20anxiolytics&source=>

[search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1](#)>. Acesso em 20 de nov. 2022.

GONÇALVES, D. M.; KAPCZINSKI, F. Prevalência de transtornos mentais em indivíduos de uma unidade de referência para Programa Saúde da Família em Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 9, p. 2043–2053, set. 2008.

KATZMAN, M. A. et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, v. 14, n. Suppl 1, p. S1, 2014.

KESSLER, D. S. et al. Mirtazapine added to SSRIs or SNRIs for treatment resistant depression in primary care: phase III randomised placebo controlled trial (MIR). *BMJ*, p. k4218, 31 out. 2018.

LESCH, K. P. Gene-environment interaction and the genetics of depression. *J Psychiatry Neurosci*, v. 29, n. 3, p. 174-84, 2004.

LEWIS, G. et al. The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *The Lancet Psychiatry*, v. 6, n. 11, p. 903–914, nov. 2019.

LIEBOWITZ, M. R. et al. Vortioxetine versus placebo in major depressive disorder comorbid with social anxiety disorder. *Depression and Anxiety*, v. 34, n. 12, p. 1164–1172, 22 nov. 2017.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. *The Lancet*, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 2018.

Mirtazapine: Drug information. UpToDate, 2022. Disponível em: <
https://www.uptodate.com/contents/mirtazapine-drug-information?search=mirtazapine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~105

[&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1](#)>. Acesso em: 20 de nov. 2022.

RUSH, A.J. Unipolar major depression in adults: Choosing initial treatment. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/unipolar-major-depression-in-adults-choosing-initial-treatment?search=Unipolar%20major%20depression%20in%20adults:%20Choosing%20initial%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 15 de nov. 2022.

SCHACHTER, S.C. Antiseizure medications: Mechanism of action, pharmacology, and adverse effects. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/antiseizure-medications-mechanism-of-action-pharmacology-and-adverse-effects?search=antiseizure&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 17 de nov. 2022.

SCHIELE, M. A.; DOMSCHKE, K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. Genes, Brain and Behavior, v. 17, n. 3, p. e12423, 26 set. 2017.

SHELTON, R.C; BOBO, W.V. Bipolar major depression in adults: Choosing treatment. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/bipolar-major-depression-in-adults-choosing-treatment?search=bipolar%20major%20depression&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 17 de nov. 2022.

Trazodone: Drug information. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/trazodone-drug-information?search=trazodone&source=panel_search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1>. Acesso em 28 de nov. 2022.

Vortioxetine: Drug information. UpToDate, 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vortioxetine-drug-information?search=vortioxetine%20&source=panel_search_result&selectedTitle=1~17&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1>. Acesso em: 20 de nov. 2022.

WANG, J. et al. Retracted Article: Efficacy and safety of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder: a randomised double-blind placebo-controlled study. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, v. 23, n. 4, p. 245–250, 7 nov. 2017.

WANG, P. S. et al. Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. *The Lancet*, v. 370, n. 9590, p. 841–850, set. 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression#:~:text=Depression%20is%20a%20common%20illness>>. Acesso em: 20 de ago. 2022.

WURTMAN, R. J. Genes, stress, and depression. *Metabolism*, v. 54, n. 5, p. 16–19, 2005.

YU, Y.-M. et al. Efficacy and Safety of Agomelatine vs Paroxetine Hydrochloride in Chinese Han Patients with Major Depressive Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, v. 38, n. 3, p. 226–233, 2018.