

Cristian Ribeiro Félix

# Antidepressivos em Portugal e no Mundo

Um olhar sobre a depressão e consumo de antidepressivos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Telmo Cabral e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cristian Ribeiro Félix, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2007010163, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos, legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de Setembro de 2014.

---

(Cristian Ribeiro Félix)

**Orientador da monografia de acompanhamento farmacêutico**

---

---

(Professora Ana Telmo Cabral)

**O Orientando**

---

---

(Cristian Ribeiro Félix)

## Índice

I.	Abreviaturas.....	5
II.	Agradecimentos .....	6
III.	Resumo.....	7
IV.	Abstract.....	7
V.	Introdução.....	9
VI.	Antidepressivos .....	10
	6.1 Classificação de Antidepressivos .....	10
	6.2 Mecanismo de ação.....	11
	6.3 Farmacocinética .....	12
	6.4 Efeitos Secundários .....	13
	6.5 Reações de Descontinuação .....	13
VII.	Antidepressivos em Portugal.....	15
VIII.	Fatores para o elevado consumo de antidepressivos .....	17
	8.1 Alterações no regime de comparticipação .....	17
	8.2 A crise financeira .....	21
	8.3 Terapêutica farmacológica como primeira linha de tratamento.....	22
	8.4 Marketing de Psicofármacos.....	22
	8.5 Estilo de vida ocidental.....	23
	8.6 Reduzidas taxas de remissão em indivíduos deprimidos.....	23
	8.7 Elevadas taxas de resistência ao tratamento farmacológico.....	24
IX.	Conclusões .....	25
X.	Bibliografia .....	26

## **I. Abreviaturas**

DCI – Denominação Comum Internacional

DDD – Dose Diária Definida

DHD – Dose Diária Definida por 1000 habitantes

FDA – Food and Drug Administration

IMAO – Inibidores da monoaminoxidase

MAO – Monoaminoxidase

OMS – Organização Mundial de Saúde

PVP – Preço de Venda ao Público

REC – Regime Especial de Participação

SNC – Sistema Nervoso Central

SNRI – Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SPR – Sistema de Preços de Referência

SSRI – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

## **II. Agradecimentos**

Em primeiro lugar, aos meus pais, por tudo o que com o seu árduo trabalho me conseguiram proporcionar. Obrigado pelo carinho e valores que me conseguiram transmitir.

Em segundo lugar, a todos os docentes e funcionários com quem tive o prazer de contactar, pelos ensinamentos, quer académicos quer pessoais.

Em terceiro lugar, a todos os amigos que tive o prazer de conhecer nesta aventura na cidade de Coimbra.

Em quarto lugar, a todos os meus amigos de infância, que sempre estiveram presentes.

Em quinto lugar, à orientadora da tese, a professora Doutora Ana Telmo Cabral.

A todos, o meu muito obrigado!

### **III. Resumo**

A depressão é uma doença que, atualmente, afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo um dos graves problemas de saúde pública mundial. A Organização Mundial de Saúde estima que em 2020 a depressão seja a doença mais prevalente no mundo Ocidental. O crescente consumo de fármacos antidepressivos que se verifica em todo o globo, e especificamente em Portugal, é um fator comprovativo de tal.

A depressão é, então, uma desordem mental que pode ser de longa duração ou recorrente, caracterizada pelo facto de ser uma das principais causas de mundiais de incapacidade causada por doença, sendo, cada vez mais frequente, episódios depressivos terem início numa idade mais precoce.

O tratamento da depressão cada vez mais se baseia na prescrição de fármacos com propriedades antidepressivas. Fármacos esses que apresentam algumas limitações como por exemplo a existência de interações medicamentosas, risco de efeitos laterais bem como um período de latência até que se façam sentir os seus benefícios terapêuticos. Existem, contudo, casos em que a prescrição de fármacos antidepressivos não é aconselhada, mas, por uma razão ou por outra, estes, são, efetivamente prescritos.

No ano de 2012, nas farmácias portuguesas foram dispensadas, diariamente, vinte mil e quinhentas embalagens de fármacos antidepressivos. Esta monografia pretende explorar o porquê deste aumento constante no que concerne ao consumo destes fármacos. Razões como o marketing de fármacos antidepressivos, a crise económica que atualmente se atravessa, o estilo de vida ocidental, o insuficiente acompanhamento médico, a dispensa de fármacos antidepressivos nas farmácias bem como as reduzidas taxas de remissão nos indivíduos deprimidos e as elevadas taxas de resistência aos tratamentos farmacológicos são, indubitavelmente, fatores que contribuem para esta escalada no consumo de fármacos antidepressivos.

### **IV. Abstract**

Depression is a disease that, nowadays, affects about 350 million people worldwide, being regarded as one of the most troubling health problems. By 2020, The World Health Organization foresees depression as the most prevalent disease in the western world. Growing consumption of antidepressants observed around the world and, specifically, in Portugal, is a supporting factor of that.

Depression is defined by WHO as a “mental disorder characterized by sadness, loss of interest or pleasure, feelings of guilt or low self-worth, disturbed sleep or appetite, feelings of tiredness, and poor concentration. Depression can be long-lasting or recurrent, substantially impairing an individual’s ability to function at work or school or cope with daily life”.

Prescription of antidepressant drugs by health professionals is the main form of treatment of depression. Those antidepressants present some limitations, as the existence of drug interactions, risk of adverse side effects, as well as a latency period before antidepressants benefits are felt. There are, however, situations where antidepressants prescription is not advised but, nonetheless, they are effectively prescribed.

Year 2012 saw the Portuguese pharmacies spare, daily, about 20500 packages of antidepressant drugs. This monograph pretends to explore the reasons beyond this growth. Factors as antidepressants marketing, financial crisis, western world life-style, insufficient medical care, spare of antidepressant drugs non prescribed, as well as the reduced remission rates in depressed individuals and the high rates of resistance to pharmacological treatments are factors than, no doubt, contribute to this huge number of antidepressant drugs consumed by Portuguese people.



## V. Introdução

A depressão é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo “um transtorno mental comum, caracterizado por tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou baixa auto-estima, distúrbios do sono ou do apetite, sensação de cansaço e falta de concentração” que “pode ser de longa duração ou recorrente, prejudicando substancialmente a capacidade de um indivíduo funcionar no trabalho ou escola, ou lidar com a vida diária<sup>1</sup>. Na sua forma mais severa, a depressão pode levar ao suicídio. Quando suave, pode ser tratada sem recurso a uma terapêutica farmacológica, contudo, nos casos em que a depressão é moderada ou severa, na maioria dos casos, é necessária medicação bem como o recurso a uma terapêutica psicológica. Estima-se que todos os anos cerca de um milhão de pessoas em todo o mundo cometa suicídio devido à presença de episódios depressivos<sup>1,2</sup>.

Conclui-se, assim, que a depressão afeta o estilo de vida do doente praticamente a todos os níveis, quer sejam eles pessoais, sociais ou profissionais, apresentando, então, um elevado custo quer para o doente quer para as pessoas que o rodeiam.

Dependentemente do número de episódios depressivos e severidade dos sintomas, a depressão pode ser categorizada em suave, moderada ou severa.

Sendo já um problema de saúde mundial, que atualmente afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo, a depressão é uma doença que apresenta uma tendência a afetar cada vez mais pessoas, especialmente no exaustivo e extremamente competitivo mundo Ocidental, não deixando, por isso, de ser uma doença à escala mundial. A OMS estima que, no ano de 2020, a depressão seja a doença mais prevalente no mundo Ocidental. Como tal tem-se verificado, nos últimos anos, um aumento no número de fármacos antidepressivos prescritos e, conseqüentemente, consumidos. No último ano, em Portugal foram dispensadas cerca de 20500 embalagens de antidepressivos por dia nas farmácias portuguesas, um número inédito, em grandeza, desde que existe uma base de dados que regista o consumo de medicamentos em Portugal<sup>3</sup>.

O tratamento da depressão pode ser efetuado, consoante a sua severidade, recorrendo a uma terapêutica farmacológica ou a profissionais de saúde especializados no tratamento destes casos, que realizam uma terapia psicológica com o doente. Uma terapêutica combinada é relativamente comum<sup>4</sup>.

## VI. Antidepressivos

### 6.1 Classificação de Antidepressivos

Os fármacos antidepressivos, de um modo geral, interferem com a recaptação de um ou mais neurotransmissores. Os neurotransmissores que assumem um papel mais importante nesta problemática da depressão são a noradrenalina e a serotonina<sup>5</sup>.

Os primeiros antidepressivos possuíam uma estrutura química com 3 anéis, daí apresentarem a designação de tricíclicos. Posteriormente desenvolveram-se outras moléculas que apresentavam as mesmas características farmacológicas, contudo possuíam diferentes estruturas químicas, surgindo assim o grupo dos tetracíclicos e grupos com estruturas afins<sup>5</sup>.

O conjunto destas moléculas representa, hoje em dia, um grupo quimicamente heterogéneo mas com eficácia reconhecida, designado por antidepressivos tricíclicos e afins.

A partir da década de 60, começaram a ser desenvolvidos os fármacos inibidores do metabolismo das catecolaminas, por bloquearem a monoaminoxidase (MAO). Estes fármacos são conhecidos por IMAO. Estes, enquanto antidepressores possuem uma eficácia bem demonstrada, no entanto, devido ao facto de poderem provocar uma crise hipertensiva levou a que a sua utilização fosse restrita, nunca tendo sido comercializados em Portugal. Recentemente foram desenvolvidos inibidores selectivos para um dos subtipos de MAO que, assim, apresentam menos risco de provocarem crises hipertensivas. Estes IMAO seletivos comercializados em Portugal são a moclobemida e o pirlindol<sup>5</sup>.

O desenvolvimento dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRI's) deu-se pela necessidade de criar moléculas que mantivessem as propriedades antidepressivas que, concomitantemente, determinassem menos ou diferentes reações adversas quando em comparação com os tricíclicos e afins. Estes, diferem dos tricíclicos e afins por não apresentarem afinidade significativa para quaisquer recetores e para o transportador da noradrenalina<sup>5</sup>.

Outra classe de antidepressivos de aparecimento mais recente são os inibidores seletivos de recaptação da serotonina e da noradrenalina (SNRI's) que são desprovidos de afinidade para recetores, o que tem uma grande influência na minimização de reações adversas quer a nível do SNC quer a nível do aparelho cardiovascular<sup>5</sup>.

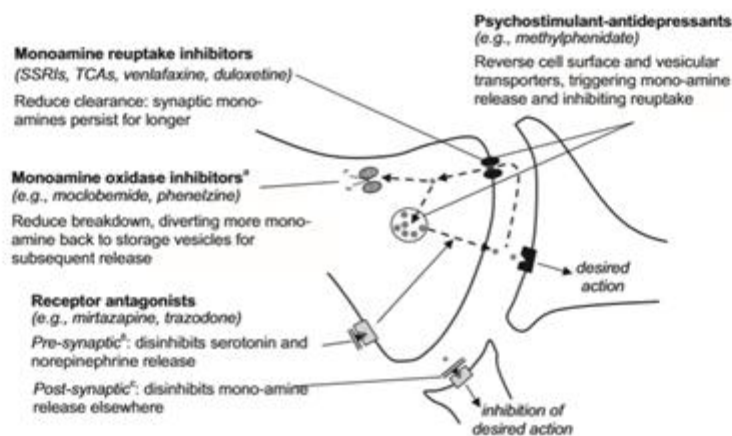
**Box 1. Classification of Antidepressants According to Principal Actions<sup>a</sup>**

- Monoamine re-uptake inhibitors (MARIs)**
  - Serotonin and norepinephrine (SNRIs<sup>b</sup> or dual inhibitors)*  
Amitriptyline<sup>c</sup>, venlafaxine, duloxetine
  - Serotonin (selective serotonin re-uptake inhibitors, SSRIs)*  
Sertraline, citalopram, paroxetine, fluoxetine
  - Norepinephrine (NRIs)*  
Nortriptyline<sup>c</sup>, lofepramine, desipramine<sup>c</sup>, reboxetine
  - Norepinephrine and dopamine (NDRIs)*  
Bupropion
- Psychostimulant-antidepressants<sup>d</sup>**  
Dextroamphetamine, methylphenidate, modafinil
- Receptor antagonists**
  - Trazodone ( $\alpha_1$ , 5HT<sub>2</sub>)
  - Mirtazapine (central  $\alpha_2$ , 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub>)
- Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs)<sup>e</sup>**  
Phenelzine, tranylcypromine

<sup>a</sup>Abbreviated names broadly reflect those found elsewhere;<sup>15</sup> confusion is inevitable because *S* is used for *Selective*, *Specific*, and *Serotonin*.  
<sup>b</sup>SNRI is sometimes reserved for dual inhibitors without additional receptor binding affinities (e.g., venlafaxine and duloxetine).  
<sup>c</sup>TCA's differ in their modes of action, and do not comprise a single discrete drug class.  
<sup>d</sup>Reverse dopamine re-uptake transporters.  
<sup>e</sup>MAOIs are included for completeness; their use by non-psychiatrists is *not* recommended.

**Figura I.** Classificação dos antidepressivos de acordo com as suas principais ações. Adaptado de Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP, Journal of Pain and Symptom Management, vol.44 N°5, de Novembro de 2012.

## 6.2 Mecanismo de ação



**Figura II.** Mecanismo de ação dos principais grupos de antidepressivos. Adaptado de Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP, Journal of Pain and Symptom Management, vol.44 N°5, de Novembro de 2012.

Na figura anterior estão descritos os principais mecanismos de ação dos principais grupos de antidepressivos.

Os Inibidores de recaptação das monoaminas, atuam promovendo o bloqueio da passagem de neurotransmissores para o neurónio pré-sináptico, aumentando, consequentemente, a sua disponibilidade na fenda sináptica, o que potencializa os seus efeitos contribuindo para a antagonização dos sintomas da depressão<sup>6</sup>.

As monoaminooxidases (MAO) encontram-se presentes em vários sistemas, inclusive no SNC. Estas degradam as monoaminas. Assim, a inibição da MAO aumenta o armazenamento de neurotransmissores, o que potencializa o seu efeito quando libertados na fenda sináptica<sup>6</sup>.

### 6.3 Farmacocinética

Drug	Bio-availability PO (%)	T <sub>max</sub> (h)	Plasma Half-life (h)	Metabolism
Agomelatine (not USA)	>80	1–2	1–2	CYP1A2 <sup>a</sup>
Amitriptyline	45	4	13–36	Multiple pathways <sup>b</sup> (nortriptyline <sup>b</sup> )
Bupropion	>87	1.5	21	CYP2B6 <sup>b</sup>
Citalopram	80 <sup>c</sup>	3	36	Multiple pathways <sup>b</sup>
Desipramine	30–50	4–6	7–77	CYP 2D6 <sup>d,b</sup>
Duloxetine	90	6	12	CYP1A2, CYP2D6
Fluoxetine	90	4–8	1–4 days 7–15 days <sup>b</sup>	Multiple pathways <sup>b</sup>
Imipramine	45	3	21	Multiple pathways <sup>b</sup> (desipramine <sup>b</sup> )
Methylphenidate	30	1–3	2	Non-CYP hepatic carboxylesterase <sup>a</sup>
Mirtazapine	50	2	20–40	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4
Nortriptyline	60	7–8.5	15–39	CYP2D6 <sup>a,b</sup>
Paroxetine	50 <sup>d</sup>	5	15–20	Multiple pathways
Reboxetine (not USA)	95	2–4	12	CYP3A4
Sertraline	>44	6–8	26	CYP3A4
Trazodone	65	1	7	CYP2D6, CYP3A4 <sup>b</sup>
Venlafaxine	13 (45) <sup>e</sup>	2.5 (4.5–7.5) <sup>e</sup>	5 (11) <sup>b</sup>	CYP2D6, CYP3A4 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Significant first-pass metabolism.

<sup>b</sup>Active metabolite(s); listed in table if can be administered separately.

<sup>c</sup>Tablet product: bioavailability of drops 25% higher.

<sup>d</sup>Increases with multiple dosing.

<sup>e</sup>m/r product.

**Figura III.** Farmacocinética de alguns fármacos antidepressivos. Adaptado de Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP, Journal of Pain and Symptom Management, vol.44 N°5, de Novembro de 2012.

Analisando a figura anterior, os antidepressivos que apresentam uma maior biodisponibilidade são a duloxetina e a fluoxetina, com biodisponibilidades da ordem dos 90%. A nível do tempo de meia vida, a fluoxetina é a que mais tempo permanece no organismo humano (1-4 dias) podendo, em casos de múltipla dosagem, apresentar um tempo de meia-vida de 7 a 15 dias<sup>6</sup>.

A nível do metabolismo, verifica-se que a maior parte dos antidepressivos são metabolizados por enzimas do citocromo P450.

Várias interações farmacocinéticas como por exemplo a toxicidade à serotonina, o risco de hemorragias, o aumento do intervalo Q-T, podem ser previstas conhecendo o seu mecanismo de ação<sup>6</sup>.

## 6.4 Efeitos Secundários

**Relative Frequency and Mechanisms of Undesirable Effects of Antidepressants<sup>61-63</sup>**

Undesirable Effect	Putative Mechanism	Relative Frequency				
		SNRI				
		Amitriptyline	Clomipramine	Duloxetine	Imipramine	Venlafaxine
GI (nausea, diarrhea)	↑ Serotonin (acting on 5HT <sub>3</sub> )	-	+	++	-	++
CNS (agitation, restlessness, anxiety, insomnia)	↑ Serotonin (acting on 5HT <sub>2</sub> )	-	+	+	+	+
Weight gain	5HT <sub>2</sub> and H <sub>1</sub> antagonism	++	+	-	+	-
Sedation	H <sub>1</sub> , ACh <sub>M</sub> and α <sub>1</sub> -adrenergic antagonism	++	+	-	+	-
Postural hypotension	α <sub>1</sub> -adrenergic antagonism	++	++	-	++	-
Sexual dysfunction	↑ Serotonin (acting on 5HT <sub>2</sub> )	+	++	++	+	++
Dry mouth, constipation	ACh <sub>M</sub> antagonism	++	++	-	++	-
SIADH	↑ Serotonin (acting on 5HT <sub>2</sub> ); ↑ norepinephrine (acting on α <sub>1</sub> )	+	+	+	+	+

Key: ++ = relatively common or strong; + = may occur or moderately strong; - = absent or rare/weak.  
 SNRI = serotonin and norepinephrine re-uptake inhibitor; NRI = norepinephrine re-uptake inhibitor; SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitor; RA = receptor antagonist.

**Figura IV.** Frequência relativa e mecanismo dos principais efeitos secundários de fármacos antidepressivos. Adaptado de Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP, Journal of Pain and Symptom Management, vol.44 N°5, de Novembro de 2012.

O uso de antidepressivos apresenta, também, efeitos secundários indesejáveis, de onde se podem salientar efeitos no trato gastro-intestinal (náuseas e diarreia), efeitos a nível do SNC agitação, ansiedade, insónia), ganho de peso, disfunção sexual, entre outros<sup>6</sup>.

## 6.5 Reações de Descontinuação

Como referido, a terapêutica com antidepressivos prolonga-se, muitas vezes, por longo período de tempo. Assim, a sua toma crónica leva a que o organismo se adapte a estes, surgindo, aquando do desmame, várias reações de descontinuação.

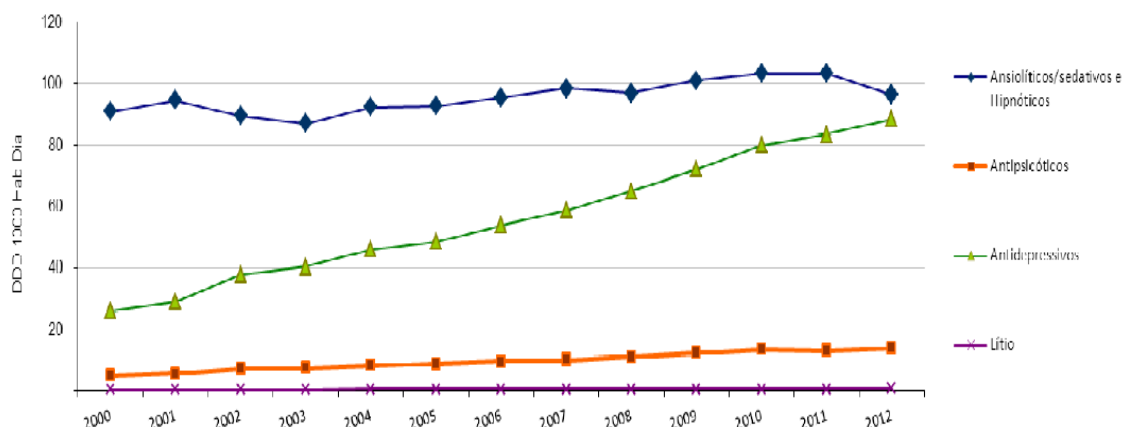
No quadro abaixo estão referidos os principais efeitos de descontinuação da toma de antidepressivos, de acordo com o seu mecanismo de ação.

Então, as reações de descontinuação mais comuns são as insónias, náuseas, sintomas parecidos à gripe (fadiga, letargia, mialgia, arrepios), dores de cabeça entre outros<sup>6</sup>.

Box 4. Antidepressant Discontinuation Reactions <sup>110</sup>
<b>SSRIs and venlafaxine: “FINISH”<sup>135</sup></b>
Flu-like symptoms (fatigue, lethargy, myalgia, chills)
Insomnia (including vivid dreams)
Nausea
Imbalance (ataxia, vertigo, dizziness)
Sensory disturbances (paraesthesia, sensations of electric shock)
Hyperarousal (restlessness, anxiety, agitation)
<b>TCAs</b>
Flu-like symptoms (fatigue, lethargy, myalgia, chills)
Insomnia (including vivid dreams)
GI disorders (nausea, diarrhea)
Mood disorders (depression or mania)
Movement disorders (rare: akathisia, parkinsonism)
<b>Trazodone</b>
Flu-like symptoms (fatigue, lethargy, myalgia, chills)
GI disorders (nausea, diarrhea)
Restlessness
Tremor
Headache
<b>Mirtazapine</b>
Nausea
Dizziness
Hyperarousal (anxiety, agitation)
Headache
<b>MAOIs</b>
Insomnia
Movement disorders (ataxia, athetosis, catatonia, myoclonus)
Mood disorders (lability, depression, agitation, aggression)
Paranoia
Hallucinations
Seizures
Altered speech (pressured, slow)

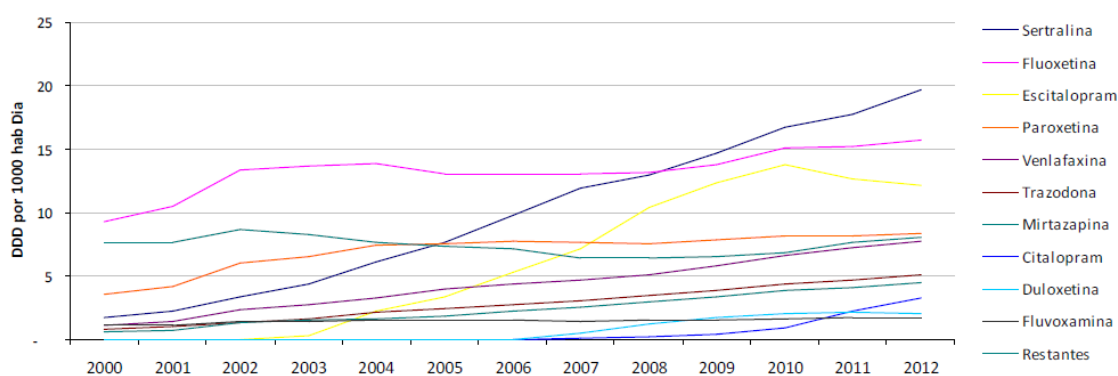
**Figura V.** Reações de descontinuação de fármacos antidepressivos. Adaptado de Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP, Journal of Pain and Symptom Management, vol.44 N°5, de Novembro de 2012.

## VII. Antidepressivos em Portugal



**Gráfico I.** Evolução psicofármacos, por sub-grupo terapêutico, medido em DHD, entre 2000 e 2012. Adaptado de “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos.

Como se pode observar pela análise do gráfico nº 1, o consumo de antidepressivos em Portugal apresentou, de entre todos os psicofármacos, o maior aumento (240%), passando de 26 DHD no ano 2000 para 88 DHD no ano 2012. O gráfico vem expresso em Dose Diária Definida por 1000 habitantes (DHD) que indica, em fármacos que são administrados cronicamente, a proporção da população que recebe tratamento com determinado fármaco numa determinada dose média<sup>3</sup>.



**Gráfico II.** Evolução da utilização das principais substâncias activas (antidepressores) entre 2000 e 2012. Adaptado de “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos.

Através de uma análise cuidada do gráfico nº 2, pode-se verificar que a substância com maior consumo no ambulatório do Sistema Nacional de Saúde (SNS) foi a fluoxetina.

Contudo, no intervalo de tempo analisado (2000-2012) pode-se observar um acentuado aumento na utilização da sertralina e do escitalopram.

A sertralina, é, actualmente, líder de mercado no subgrupo terapêutico dos antidepressivos. O aumento do escitalopram foi, sem dúvida, potenciado pelo alargamento das indicações terapêuticas efetuado em 2005, em que passou a ser indicado no tratamento da ansiedade generalizada, e em 2007 em que passou a ser também indicado no tratamento da perturbação obsessiva-compulsiva. Nota-se, contudo, a partir do ano 2010, um ligeiro decréscimo.

A paroxetina e a venlafaxina apresentam, também, um peso elevado no crescimento, sendo, contudo, inferiores ao impacto que tiveram a sertralina e o escitalopram<sup>3</sup>.

INDICADOR		VALORES			
N	Nome	2001 (a)	2009 (a)	Projeção 2016	META 2016
56	Consumo de antidepressivos no SNS em regime ambulatório (DDD/1000 hab./dia)	38,1	58,1	122,0	103,3

**Figura VI.** Consumo de antidepressivos no SNS em regime ambulatório expresso em DHD. Adaptado de Plano Nacional de Saúde 2012-2016, versão resumo, de Maio de 2013.

De acordo com o plano nacional de saúde 2012-2016, de Maio de 2013, o consumo de antidepressivos no SNS em regime ambulatório, representado em DDD/1000habitantes/dia em 2016, mais do que irá duplicar, em relação ao que se observava no ano de 2009<sup>7</sup>.



DCI	N.º Embalagens de Antidepressivos					
	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Agomelatina				6.096	95.401	148.006
Amitriptilina*	234.217	245.792	243.985	262.186	267.229	273.466
Amitriptilina+Perfenazina*	25.662	84	63	45	14	16
Bupropiom**	3.201	53.695	106.730	142.773	153.930	164.824
Citalopram**	6.227	12.887	24.191	50.767	125.620	185.036
Clomipramina*	143.538	142.607	140.292	139.167	138.689	137.588
Dosulepina*	85.234	79.729	76.525	73.090	68.790	64.492
Duloxetina**	59.345	136.070	185.778	215.506	222.790	220.259
Escitalopram**	605.352	531.752	532.923	588.393	540.830	523.923
Fluoxetina**	671.204	678.481	708.266	770.581	777.425	800.107
Fluvoxamina**	96.871	97.765	103.402	109.070	112.700	115.576
Hipericão	26.175	23.961	14.846	11.144	7.302	189
Imipramina*	18.595	19.005	19.202	19.520	19.727	19.537
Maprotilina*	80.781	75.525	68.760	62.307	52.699	49.262
Mianserina*	60.270	59.577	59.140	58.337	54.240	53.297
Milnaciprano**	24.290	22.296	22.156	19.179	18.073	16.825
Mirtazapina**	266.228	297.906	337.487	380.322	404.703	456.057
Moclobemida***	23.305	21.342	20.156	19.402	18.012	17.210
Nortriptilina*	13.947	10.954	10.975	10.990	11.422	11.822
Paroxetina**	385.901	384.420	396.592	413.645	410.133	423.501
Pirlindol***	8.614	7.867	6.706	6.234	19.228	20.705
Reboxetina**	7.872	7.429	7.443	7.339	6.396	6.113
Sertralina**	551.892	573.605	630.785	706.864	743.332	824.306
Tianeptina*	93.621	86.044	80.459	76.665	69.695	64.684
Trazodona	358.267	397.605	439.630	489.004	530.257	581.784
Trimipramina*	19.812	19.308	18.641	18.223	18.067	18.458
Venlafaxina**	510.082	551.153	615.372	688.878	738.221	795.085

**Quadro I.** Número de embalagens de antidepressivos, por DCI, consumidos em Portugal entre 2007 e 2010.

Segundo dados da consultora IMS Health as vendas de antidepressivos em Portugal aumentaram 7,6% no ano de 2012 em relação ao ano de 2011. Isto traduz-se num total de cerca de 7,5 milhões de embalagens de antidepressivas consumidas em Portugal no ano de 2012. Por dia foram consumidas mais 1469 embalagens do que no ano 2011, ano em que se venderam cerca de 6,9 milhões de embalagens de antidepressivos.

## VIII. Fatores para o elevado consumo de antidepressivos

### 8.1 Alterações no regime de comparticipação

A introdução, no ano 1999, de um regime especial de comparticipação (REC) para os medicamentos antipsicóticos e antidepressores, em que os medicamentos antipsicóticos passavam a ser comparticipados pelo Escalão A, e os antidepressores a ser comparticipados pelo Escalão B, quando prescritos por médicos psiquiatras ou neurologistas, desde que estes

confirmassem, por escrito, na receita, que se tratava de um doente abrangido pela referida portaria. Nos restantes casos, os medicamentos antipsicóticos e antidepressores eram comparticipados pelo escalão C.

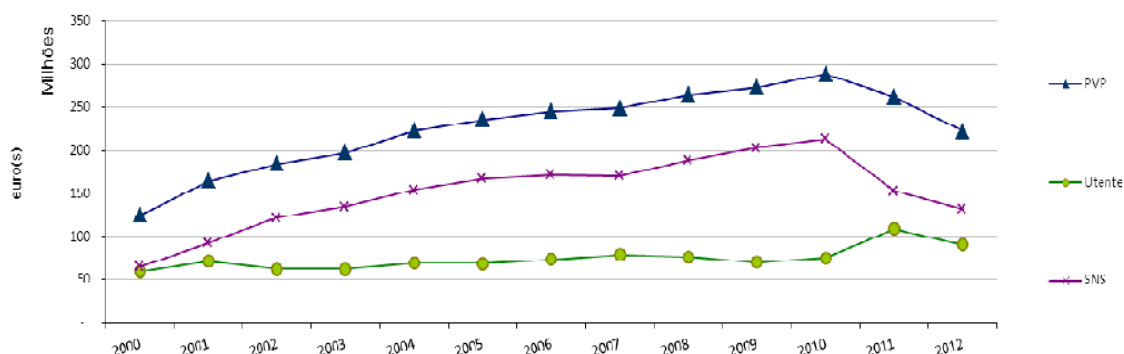
Alargamento, em 2001, do regime especial de comparticipação dos medicamentos antipsicóticos e antidepressores independentemente da especialidade do médico prescriptor.

Eliminação do regime especial de comparticipação e comparticipação pelo escalão C (atualmente 37%), independentemente da especialidade do médico prescriptor ou da patologia e comparticipação dos antipsicóticos pelo escalão A (atualmente 90%).

Em 2005 e 2007 houve uma redução dos preços dos medicamentos e, em 2008, uma redução de preços que abrangeu, apenas, os medicamentos genéricos.

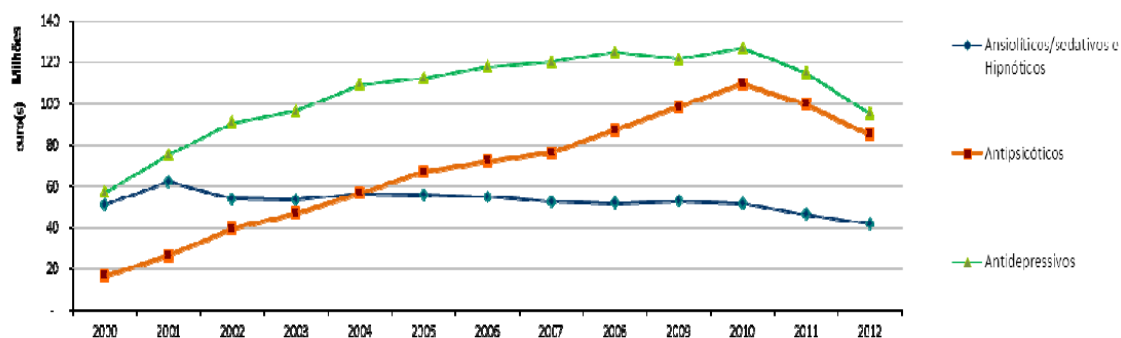
Em 2007, o Escalão B passou de 70% para 69%, e o Escalão C passou de 40% para 37%.

Em 2010 foi implementada uma dedução de 6% de preço do medicamento e implementadas alterações ao Sistema de Preços de Referência (SPR), que deram origem a uma maior competitividade com redução de preços nos medicamentos abrangidos pelo SPR<sup>3</sup>.



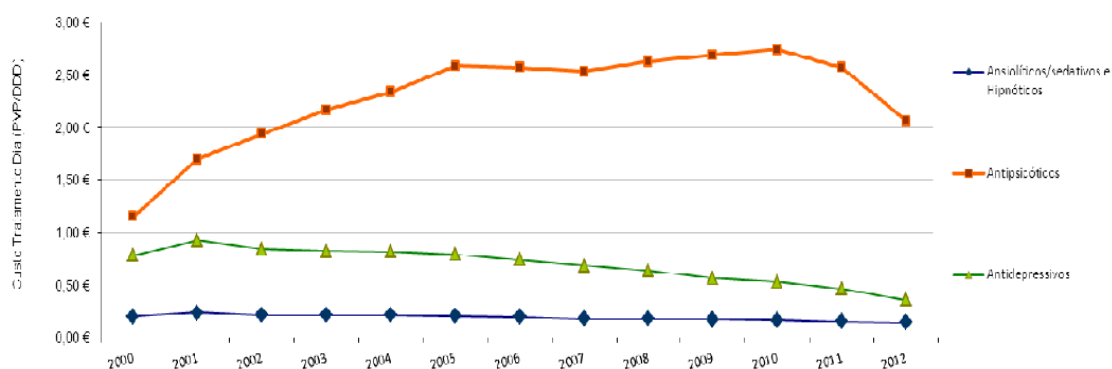
**Gráfico III.** Evolução da despesa com psicofármacos entre 2000 e 2012. Adaptado de “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos.

Conforme observável no gráfico n.º 3 a despesa e o Preço de Venda ao Público (PVP) com psicofármacos, que engloba o despesa quer do utente quer do SNS, apresentou uma tendência de aumento até 2010. Contudo, desde 2010, apresenta a tendência inversa, com a despesa a diminuir. As alterações visíveis no gráfico correspondem às alterações aos regimes especiais de comparticipação para antipsicóticos e antidepressores, que, como anteriormente referido, no ano 2002 alargou-se o REC e, no ano 2010, procedeu-se à respetiva revogação<sup>3</sup>.



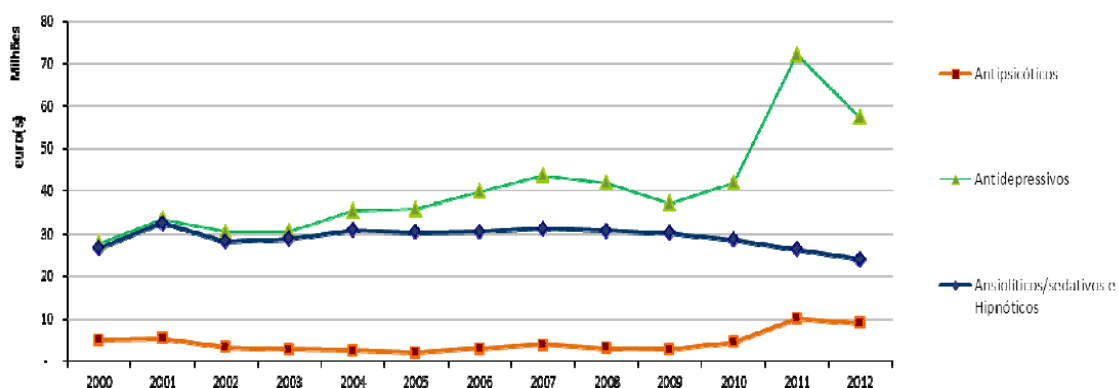
**Gráfico IV.** Evolução da despesa a PVP com psicofármacos entre 2000 e 2012. Adaptado de “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos.

Até 2010 verificou-se, no que refere à despesa por PVP dos antidepressivos, um incremento até ao ano 2010, verificando-se um decréscimo acentuado a partir de 2010.



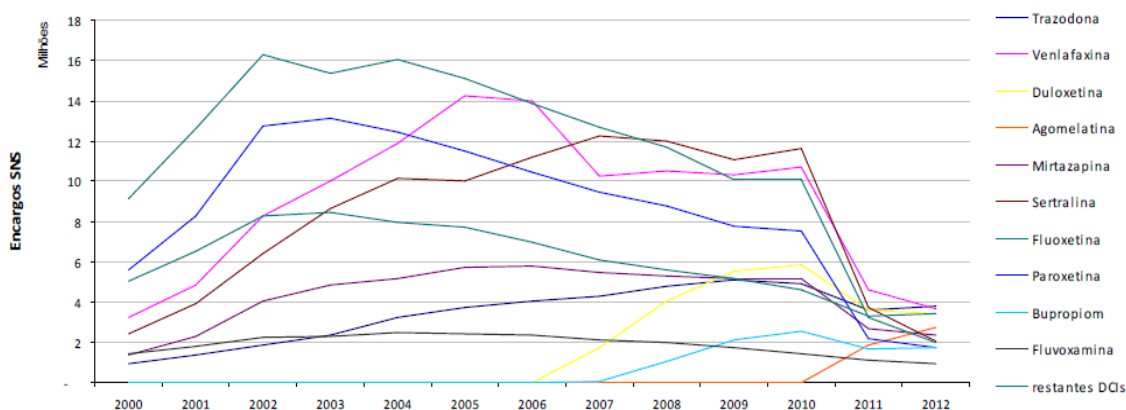
**Gráfico V.** Evolução do custo médio (PVP/DDD) com Psicofármacos entre 2000 e 2012. Adaptado de “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos.

Como observável pela análise gráfico nº 5 o custo médio diário do tratamento, expresso pelo rácio da despesa a PVP sobre a quantidade consumida (DDD) dos antidepressores diminuiu no período em estudo.



**Gráfico VI.** Evolução dos Encargos dos utentes com Psicofármacos entre 2000 e 2012. Adaptado de “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos.

Quanto aos encargos dos utentes, expressos no gráfico nº 6, nos antidepressivos verificaram-se várias oscilações, com um aumento acentuado em 2011 mas com uma redução em 2012, que corrobora o efeito da descida de preços dos medicamentos.



**Gráfico VII.** Evolução dos encargos do SNS com as principais substâncias activas (antidepressores) entre 2000 e 2012. Adaptado de “Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)”, Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos.

No que diz respeito aos encargos do SNS com substâncias activas observa-se, de 2000 a 2004, uma dinâmica de crescimento com a maior parte dos princípios ativos em estudo. No final de 2003, com a comparticipação do medicamento genérico da sertralina, e em 2007, com a comparticipação do genérico da venlafaxina, constata-se uma tendência para a estabilização dos encargos com estas duas substâncias.

A partir de 2010, todas as substâncias identificadas apresentaram um decréscimo nos encargos, à exceção da agomelatina, que, por não ter medicamento genérico, apresenta uma linha de crescimento bastante acentuada<sup>3</sup>.

De acordo com os dados anteriormente evidenciados, o aumento dos antidepressivos foi mais acentuado no ano 2002, o que decorre do facto de nesse mesmo ano ter sido alargado o regime especial de comparticipação (REC) aos antidepressores e antipsicóticos prescritos por médicos de outras especialidades. A comparticipação pelo Escalão B passou a estar acessível a um conjunto mais alargado da população, o que potenciou a utilização destes medicamentos. Contudo, a eliminação do regime especial de comparticipação no ano 2010 contribuiu para a estabilização da taxa de crescimento na utilização destes medicamentos nos últimos anos<sup>3</sup>.

## **8.2 A crise financeira**

A crise financeira de 2007-2008, também conhecida como Crise Financeira Global, é considerada, por diversos economistas, como a maior crise financeira desde a *Grande Depressão* da década de 1930, que se seguiu ao *Crash de Wall Street*, na afamada *Quinta-Feira Negra* de 24 de Outubro de 1929.

O resultado da crise financeira levou a uma ameaça de colapso total de grandes instituições financeiras, o resgate dos bancos pelos governos nacionais, bem como crises no mercado de acções que ocorreram a um nível global. Em diversos locais do globo, assistiu-se, também, a uma crise de elevadas proporções no mercado imobiliário, que teve como consequências diversos despejos, execuções hipotecárias e, em consequência, um desemprego prolongado.

A crise assumiu, assim, um papel fundamental na falha de diversos negócios-chave, no abrandamento da atividade económica que contribuiu, entre outros, para a crise da dívida soberana europeia mas, sobretudo, na redução da riqueza dos consumidores que foi avaliada em triliões de dólares<sup>8</sup>.

Segundo um estudo conduzido na África do Sul, país que também atravessa um período de recessão económica, 3 em cada 10 pessoas no seu espaço de trabalho já experienciaram sintomas de depressão sendo que no caso de gestores de empresas o rácio é de 1 em cada 3. Destas um terço refere que o custo de vida é a sua principal preocupação, outro terço refere a dívida do seu cartão de crédito como a sua principal preocupação, enquanto que um sexto refere a incapacidade de pagamento da prestação da sua hipoteca.

Outros referem, ainda, uma preocupação com a sua reforma. Este estudo refere ainda que a crise económica e o consequente desemprego têm contribuído para o aparecimento de novos casos de depressão<sup>9</sup>.

### **8.3 Terapêutica farmacológica como primeira linha de tratamento**

A depressão pode ser tratada com o recurso a uma terapêutica farmacológica ou com recurso a psicoterapia, sendo muitas vezes usual um plano terapêutico que abrange as duas.

Os médicos responsáveis pelo tratamento do doente que sofre de um episódio depressivo devem, em todos os casos, analisar o utente de uma forma cuidadosa antes de optar pela primeira linha de tratamento num doente com uma depressão major.

Contudo, tal, muitas vezes, não ocorre com a frequência devida, sendo a psicoterapia muitas vezes ignorada como hipótese de tratamento, passando-se, de imediato, para uma terapêutica farmacológica. Como tal, esta é mais uma das possíveis razões para o aumento do consumo de antidepressivos verificado.

Assim, o clínico, antes de optar por uma terapêutica farmacológica deve ter em conta vários itens no que concerne a cada doente especificamente. A preferência do doente, a severidade dos sintomas, as contra-indicações da terapêutica farmacológica, a história de tratamento prévia do doente, a natureza dos sintomas, o contexto psicossocial bem como o controlo e crédito do doente são itens que o médico tem o dever de analisar antes de optar por qualquer um dos tratamentos.

Destes, a preferência do doente pela psicoterapia ou pela terapêutica farmacológica pode revelar-se fundamental, uma vez que no doente em que lhe é indicada uma terapêutica que está de acordo com a sua preferência se verifica uma melhor adesão à terapêutica, resultando num correto início e manutenção da terapêutica que lhe foi prescrita, um maior atendimento às consultas médicas de observação bem como na formação de alianças terapêuticas positivas desde cedo. Isto traduz-se, então, em melhores resultados no que concerne ao tratamento da depressão<sup>10,11</sup>.

### **8.4 Marketing de Psicofármacos**

O marketing de psicofármacos tanto ao consumidor final, bem como aos clínicos que os prescrevem faz, nos Estados Unidos, parte de uma indústria multibilionária, que, desde 1997 foi aprovada pela FDA.

De acordo com *Nathan P. Greenslit* e *Ted J. Kaptchuk* são as empresas farmacêuticas que desenvolvem as estratégias de marketing para os seus fármacos, as mesmas que participam, também, em debates que incidem sobre aquilo que é sabido sobre as doenças mentais, com ramificações especiais para a interação médico-paciente e para a experiência do paciente com antidepressivos.

Assim, os responsáveis pelo marketing de antidepressivos propagam apenas as explicações biológicas para a depressão, (com especial ênfase para a noção de um simples desequilíbrio ou deficiência de neurotransmissores) não dando relevo a nenhuma outra forma de alívio sintomático que por vezes possa ocorrer pela prática de um tratamento não farmacológico, neste caso a psicoterapia.

Simultaneamente, parece que as empresas farmacêuticas estão a usar a publicidade para inflacionar esses efeitos não farmacológicos, com o objetivo claro de atrair consumidores para o mercado dos antidepressivos, com conseqüente propósito de manterem os consumidores nesse mercado<sup>12</sup>.

## **8.5 Estilo de vida ocidental**

O mundo extremamente competitivo e stressante em que vivemos, em que as expectativas pessoais e profissionais são elevadas é extremamente desgastante. A incapacidade de algumas pessoas em lidar com o elevado nível de pressão a que estão submetidas é, também, um factor que não pode ser descurado no aparecimento de novos casos de depressão. Apesar da incidência da depressão ser relativamente maior no mundo Ocidental, esta não deixa de ser uma doença global. Segundo dados da OMS, cerca de 5% da população mundial sofreu depressão no último ano<sup>2</sup>.

## **8.6 Reduzidas taxas de remissão em indivíduos deprimidos**

O síndrome depressivo maior é uma doença que, potencialmente, durará para o resto da vida de quem dela padece. Assim, o tratamento farmacológico à base de antidepressivos pode durar o resto da vida do doente.

As baixas taxas de remissão completa em indivíduos deprimidos, especialmente nos casos de depressão severa, é muito baixa, pelo que o tratamento de manutenção nestes indivíduos é, normalmente, crónico.

Existem, no entanto, outras terapêuticas que não a terapêutica farmacológica com recurso a antidepressivos, tais como a psicoterapia e a terapia electroconvulsiva de manutenção, esta última utilizada como última opção terapêutica.

É, contudo, num diálogo entre o clínico e o doente que se deve encontrar o esquema terapêutico mais indicado, pois cada caso é um caso.

Em conclusão, alguns doentes podem experienciar episódios depressivos recorrentes durante as suas vidas se a terapêutica de manutenção não for correta. O tratamento deve incluir farmacoterapia bem como psicoterapia e, logo após a remissão, a dose do antidepressivo prescrito não deve ser reduzida. Uma correta monitorização dos doentes é, também, fulcral para evitar o aparecimento de um episódio depressivo recorrente<sup>13</sup>.

### 8.7 Elevadas taxas de resistência ao tratamento farmacológico

A resistência ao tratamento farmacológico pode ser definida quando o síndrome depressivo não responde ao tratamento com pelo menos um antidepressivo. Existem diferentes estágios de resistência ao tratamento como observável pelo quadro seguinte:

Box 1. Stages of treatment resistance in depression (adapted from Thase & Rush, 1997)	
Stage 1	Failure of at least one adequate trial of one major class of antidepressant
Stage 2	Stage 1 plus failure to respond to adequate trial of antidepressant from a different class
Stage 3	Stage 2 plus failure to respond to lithium augmentation
Stage 4	Stage 3 plus failure to respond to monoamine oxidase inhibitor
Stage 5	Stage 4 plus failure to respond to electroconvulsive therapy

**Quadro II.** Etapas na resistência ao tratamento da depressão.

Os profissionais de saúde responsáveis pela prescrição de um tratamento farmacológico devem ter confiança nas suas capacidades de gerir a terapêutica de indivíduos que apresentem uma resistência aos tratamentos farmacológicos, uma vez que é usual doentes com uma depressão severa conseguirem recuperar após longos anos de tratamento.

A abordagem para o tratamento da depressão resistente deverá ser a seguinte:



1. Ajustar o tratamento com dose terapêutica máxima dependente da tolerância (adicionar fármaco antipsicótico em caso de psicose depressiva);
2. Trocar de antidepressivo;
3. Aumentar dose com lítio;
4. Aumentar dose com triiodotironina;
5. IMAO (pode continuar com o lítio);
6. Outras combinações (por exemplo IMAO + TCA).

Depois de encontrada a terapêutica efetiva deverá prosseguir-se com esta até à remissão do episódio depressivo.

Este é, também, um dos fatos que contribui para o elevado consumo de antidepressivos.

## **IX. Conclusões**

O consumo de antidepressivos em Portugal atingiu, nos últimos anos, números bastante expressivos. Tal fato é explicado por uma conjugação de vários fatores que foram anteriormente explicados.

O consumo crónico de antidepressivos traz malefícios para a saúde humana, assumindo, então, uma grande importância tentar entender o porquê deste elevado consumo, bem como analisar estratégias para o diminuir.

Um esforço conjunto entre a tríade clínico/consumidor/indústria farmacêutica é então necessário para diminuir, no possível, o consumo de antidepressivos.

O papel do farmacêutico é, também, fulcral, uma vez que é o último profissional de saúde que tem contato com o utente. Tentar entender o porquê da dispensa de um antidepressivo, aconselhar a correta utilização do mesmo, bem como alertar o utente para o perigo da toma crónica destes são estratégias que, enquanto farmacêuticos, podem ajudar na contenção do consumo de antidepressivos. Muitas das vezes os utentes tomam um antidepressivo cronicamente que lhe é prescrito pelo médico de família, pelo que aconselhar o utente a consultar um médico especialista, que possa avaliar a sua situação de uma forma mais eficaz, é também, muito importante.

As perspetivas de um futuro próximo indicam que o consumo de antidepressivos irá continuar a aumentar, pelo que urge encontrar soluções para tal.

## X. Bibliografia

1. Marina Marcus, M. Taghi Yasamy, Mark van Ommeren, and Dan Chisholm, Shekhar Saxena, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, **Depression: A Global Public Health Concern**, 2012. [Acedido a 26 de Junho de 2014].  
Disponível na internet:  
[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/who\\_paper\\_depression\\_wf\\_mh\\_2012.pdf](http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wf_mh_2012.pdf)
2. Media Centre, fact sheet N°369, October 2012, World Health Organization. [Acedido a 26 de Junho de 2014].  
Disponível na internet:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
3. Cláudia Furtado, Gabinete de Estudos e Projectos “**Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012)**”. [Acedido a 26 de Junho de 2014].  
Disponível na internet:  
[http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fportal%2Fpage%2Fportal%2FINFARMED%2FMONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO%2FOBSERVATORIO%2FINTRODUCAO\\_DE\\_FICHEIROS%2Fpsicofarmacos\\_relatorio2013.pdf&ei=XR4TVK-fl-WQ7AanpYHQBA&usg=AFQjCNFP\\_6du7Aes9chDj\\_5tOi-NDXur4Q&bvm=bv.75097201,d.bGQ](http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CB8QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fportal%2Fpage%2Fportal%2FINFARMED%2FMONITORIZACAO_DO_MERCADO%2FOBSERVATORIO%2FINTRODUCAO_DE_FICHEIROS%2Fpsicofarmacos_relatorio2013.pdf&ei=XR4TVK-fl-WQ7AanpYHQBA&usg=AFQjCNFP_6du7Aes9chDj_5tOi-NDXur4Q&bvm=bv.75097201,d.bGQ)
4. Derman H., **Treatment of depression in general practice**, 1983 Oct; 12(10):710-3.
5. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>. [Acedido a 26 de Junho de 2014].
6. Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP, *Journal of Pain and Symptom Management*, vol.44 N°5, de Novembro de 2012.
7. Plano Nacional de Saúde 2012-2016, versão resumo, de Maio de 2013.
8. McMillan Center, *Global Economic Crisis*, Yale Global online. [Acedido a 26 de Junho de 2014]  
Disponível na internet:  
<http://yaleglobal.yale.edu/content/global-economic-crisis>

9. Janine Shamos, **Money makes the world go round, and the mind feel happy. The high emotional cost of SA's financial crisis**, South African Depression and Anxiety Group.
10. Harald Baumeister, **Inappropriate prescriptions of antidepressant drugs in patients with subthreshold to mild depression: Time for the evidence to become practice**, Journal of Affective Disorders 139 (2012) 240–243.
11. Bethany M. Kwan, Sona Dimidjian, Shireen L. Rizvi, **Treatment preference, engagement, and clinical improvement in pharmacotherapy versus psychotherapy for depression**, Behaviour Research and Therapy 48 (2010) 799–804.
12. Nathan P. Greenslit, PhD, and Ted J. Kaptchuk, **Antidepressants and Advertising: Psychopharmaceuticals in crisis**, YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE 85 (2012), pp.153-158.
13. **Preventing Recurrent Depression: Long-Term Treatment for Major Depressive Disorder**, Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2007; 9(3): 214–223.
14. Charles B. Nemeroff, M.D., Ph.D, **Prevalence and Management of Treatment-Resistant Depression**, J Clin Psychiatry 2007; 68[suppl 8]: 17–25.